

Aus den Medizinischen Kliniken und Polikliniken
der Justus Liebig-Universität Gießen
Direktoren: Prof. Dr. med. H. J. Dengler, Prof. Dr. med. H.-A. Kühn
und Prof. Dr. med. H.-G. Lasch

**Untersuchungen zum BETA-1A-GLOBULINGEHALT
im Serum von Patienten mit „LUPOIDER HEPATITIS“**
(Beitrag zur Frage über eine eventuelle Autoimmun-
pathogenese der „lupoiden Hepatitis“)

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizinischen Fakultät
der Justus Liebig-Universität Gießen

Eingereicht von
Gunter Kretzschmar
Hannover

Gießen 1970

Aus den Medizinischen Kliniken und Polikliniken
der Justus Liebig-Universität Gießen
Direktoren: Prof. Dr. med. H. J. Dengler, Prof. Dr. med. H.-A. Kühn
und Prof. Dr. med. H.-G. Lasch

**Untersuchungen zum BETA-1A-GLOBULINGEHALT
im Serum von Patienten mit „LUPOIDER HEPATITIS“**
(Beitrag zur Frage über eine eventuelle Autoimmun-
pathogenese der „lupoiden Hepatitis“)

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizinischen Fakultät
der Justus Liebig-Universität Gießen

Eingereicht von
Gunter Kretzschmar
Hannover

Gießen 1970

Korreferent: Professor Dr. L'Allemand.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Inhaltsverzeichnis

	Seite
A. <u>Einleitung</u>	3
B. <u>Material und Methodik</u>	7
I. Material	7
II. Indirekter Fluoreszenz-Antiglobulintest	7
a) Prinzip	7
b) Material	7
c) Methode	8
d) Bewertung	8
III. Einfache radiale Immundiffusion	9
a) Prinzip	9
b) Aufstellung der Bezugskurve	9
c) Material	13
d) Methode	13
C. <u>Statistische Auswertung</u>	14
I. Reliabilität	14
II. Standardmeßfehler	15
D. <u>Ergebnisse</u>	16
I. Kasuistik von 12 Fällen von "lupoider Hepatitis"	16
II. Patienten mit "lupoider Hepatitis"	24
a) Alters- und Geschlechtsverteilung	24
b) Fluoreszenztypen	25
c) ANF-Titer	28
d) Immunglobuline	29
III. Patienten ohne "lupoide Hepatitis"	32
IV. Verlaufskontrollen über den beta-1A-Globulingehalt	32

	Seite
V. Statistische Berechnungen	36
a) Statistische Prüfung der Unterschiede der Mittelwerte der Konzentrationen von beta-1A-Globulin des negativen (ohne ANF) und des positiven (mit (ANF) Kollektivs im t-Test nach Student	36
b) Mittelwert und Streuung der beta-1A-Globulin-Konzentrationen im Serum	37
c) Statistische Schätzung	38
E. <u>Diskussion</u>	40
F. <u>Zusammenfassung</u>	51
G. <u>Literatur</u>	53

A. Einleitung

Über die Ätiologie und Pathogenese chronisch-entzündlicher Lebererkrankungen besteht auch heute noch große Unklarheit.

Lediglich bei den Cirrhoseformen, bei denen ein auslösendes Agens über lange Zeit nachweisbar zu einem fortgesetzten Leberzelluntergang führt, wie beim Morbus Wilson und der Hämochromatose, ist der pathogenetische Mechanismus bekannt. Hier kommt es durch die im Gefolge der Leberzellnekrosen einsetzende Bindegewebsneubildung allmählich zum cirrhotischen Umbau der Leber. Ähnliches gilt für die alkoholbedingte Cirrhose infolge chronischen Alkoholismus.

Die akute Virushepatitis stellt heute ein gut definiertes Krankheitsbild dar. Demgegenüber ist die Entwicklung zur chronischen Hepatitis und posthepatitischen Cirrhose noch ein völlig ungelöstes Problem.

Unserem Verständnis weitgehend verschlossen sind die Formen chronischer Lebererkrankungen, die man wegen ihrer unbekannten Ätiologie die "krytogenetischen" Cirrhosen nennt. Nach Kühn (40) ist ihr Anteil an den verschiedenen Cirrhoseformen mit einem Drittel relativ hoch. Auffallend bei dieser Krankheitsgruppe ist das eigengesetzliche, unaufhaltsame Fortschreiten des Krankheitsprozesses ohne nachweisbare Noxe, wenn auch primär manchmal eine virale oder ernährungsbedingte Schädigung der Leber angenommen werden kann.

Eine autoimmunologische Pathogenese ist wegen dieser eigenartigen Progression verschiedentlich angenommen worden (41, 71). So sind in letzter Zeit immer häufiger Berichte über eine bestimmte Form chronischer Lebererkrankung veröffentlicht worden, bei der die Bedeutung immunologischer Mechanismen für die Pathogenese diskutiert

werden kann. Zum Beispiel hat Waldenström (84) 1950 auf eine Gruppe von chronischen Leberleiden hingewiesen, die hauptsächlich bei jungen Mädchen auftreten und für die eine starke Zunahme der Gamma-globuline bei erhöhtem Gesamteiweißgehalt und deutlich erniedrigtem Albumingehalt charakteristisch ist. Kunkel u. Mitarb. (42) haben 1951 ein ähnliches Syndrom bei jungen Frauen beschrieben und neben der extremen Hypergammaglobulinaemie bei teilweise vermehrtem Gesamteiweißgehalt auf eine erhebliche, überwiegend plasmazelluläre Infiltration der Leber hingewiesen. Um den gleichen Krankheitstyp dürfte es sich bei den von Bearn u. Mitarb. (6) 1956 untersuchten Fällen von schwerer Lebercirrhose vorwiegend bei jungen Frauen mit vereinzelt Systemmanifestationen wie Arthritis handeln. Auffallend sind auch hier die extreme Hypergammaglobulinaemie und die plasmazellulären Infiltrate in der Leber.

Joske und King (35) haben 1955 bei einer solchen chronischen Lebererkrankung erstmals ein positives Lupus-erythematoses(LE)-Zellphänomen festgestellt. Während Bearn u. Mitarb. (6) unter den von ihnen beschriebenen 26 Fällen nur einmal ein positives LE-Zellphänomen gefunden haben, haben Mackay u. Mitarb. später 7 (47), schließlich insgesamt 22 Fälle (48) mit positivem LE-Test veröffentlicht und für diese mit diskreten Symptomen des Lupus erythematoses disseminatus und positivem LE-Zellphänomen einhergehende schwere chronische Lebererkrankung den Begriff der "lupoiden Hepatitis" geprägt.

In der Folgezeit ist viel über die möglichen Beziehungen zwischen dieser Sonderform chronischer Lebererkrankung und dem Lupus erythematoses disseminatus diskutiert worden und daher auch für die "lupoiden Hepatitis" der pathogenetische Mechanismus als eine "Auto-Aggression" vermutet worden.

Eine Reihe von klinischen Kasuistiken und Übersichtsarbeiten ist in den letzten Jahren über die "lupoiden Hepatitis" erschienen (11, 34, 36,

37, 52, 64, 75).

Harders und Dölle (29) haben anhand von vier eigenen Beobachtungen und nach Berichten aus der Literatur folgende 8 Kriterien als charakteristisch für die "lupoide Hepatitis" beschrieben:

1. Antinukleäre Serumfaktoren (positiver LE-Test)
2. Starke Gammaglobulin-Vermehrung
3. Hohes Gesamteiweiß
4. "Piecemeal-Nekrose": Lymphozyten- und Plasmazellen-Infiltration u. a.
5. Kombination mit Arthritis-Erythem-Colitis-Pleuritis-Thrombopenie-hämolytischer Anämie
6. Mehr Frauen als Männer (4:1), evtl. endokrine Störungen
7. Altersverteilung: mittleres Alter 33 Jahre; die Hälfte unter 30 Jahren; aber Vorkommen in allen Altersklassen
8. Guter Effekt von Cortison und 6-Mercaptopurin

Ursprünglich ist dem von Harders und Dölle unter Punkt 1 angeführten LE-Zell-Test eine große Bedeutung beigemessen worden und nach seinem positiven oder negativen Ergebnis die Zuordnung zur Sonderform der "lupoiden Hepatitis" vorgenommen worden.

Im LE-Zell-Test wird jedoch, wie Beickert (10) angibt, nur ein Typ antinukleärer Faktoren bestimmt, während zusätzlich ein ganzes in seiner Zusammensetzung unterschiedliches Spektrum von ANF vorhanden sein kann. Ebenso weisen Morse und Mitarb. (55) darauf hin, daß der LE-Zell-Faktor, der im LE-Zell-Test nachgewiesen wird, nur einer von mehreren antinukleären Faktoren ist und andere ANF auch trotz negativen LE-Zellphänomens anwesend sein können. So läßt sich durch Einführung empfindlicherer Methoden zum Nachweis von ANF der Anteil positiver Befunde erhöhen, da auch Fälle mit negativem LE-Zell-Test erfaßt werden (27, 68, 88, 110).

Ich habe mich in meiner Arbeit bei der Abgrenzung des Krankheitsbildes der "lupoiden Hepatitis" von den übrigen Lebererkrankungen hauptsächlich auf die folgenden 3 Kriterien gestützt:

1. biotisch gesicherte chronisch-entzündliche Lebererkrankung,
2. Nachweis von antinukleären Faktoren,
3. Hypergammaglobulinämie.

Die übrigen von Harders und Dölle angeführten Charakteristika können im Zusammenhang meiner Arbeit unberücksichtigt bleiben, da sie weniger auf eine mögliche immunologische Basis der "lupoiden Hepatitis" hinweisen.

Es ist bekannt, daß eine Reihe von Erkrankungen, in deren Pathogenese immunologische Mechanismen eine Rolle spielen können, wie zum Beispiel der Lupus erythematodes visceralis oder die akute Glomerulonephritis, nicht selten mit einer Erniedrigung des Komplementgehaltes im Serum einhergehen (28, 72). Vaughan und Mitarb. (82) vermuten, daß die Komplementerniedrigung die Folge eines in-vivo-Komplementverbrauches durch immunologische Prozesse sein könnte.

Deshalb habe ich untersucht, ob sich zwischen dem beta-1A-Globulin-Gehalt (C' 3-Komponente des Komplementsystems) von Patienten mit chronisch-entzündlichen Lebererkrankungen und nachweisbaren ANF ("lupoide Hepatitiden") im Vergleich zu einer Kontrollgruppe ohne ANF eine Korrelation herstellen läßt.

B. Material und Methodik

I. Material

159 Seren von 111 Patienten der Medizinischen Kliniken und Polikliniken der Universität Gießen mit chronischen Lebererkrankungen sind untersucht worden. Entweder sind die Seren sofort verwendet worden oder bis zu mehreren Monaten, in einzelnen Fällen bis zu über zwei Jahren bei -20° C aufbewahrt worden.

II. Indirekter Fluoreszenz-Antiglobulintest

Der indirekte Fluoreszenz-Antiglobulintest ist in Anlehnung an die von Friou (23) angegebene und von Mueller-Eckhardt u. Mitarb. (60) modifizierte Methode durchgeführt worden.

a) Prinzip

In einem ersten Schritt werden die antinukleären Serumfaktoren (ANF) an Zellkernbestandteile gebunden. In einem zweiten Schritt wird die erfolgte Bindung mit einem fluorescein-markierten Antihumanglobulinserum sichtbar gemacht.

b) Material

Antiserum: Mit Fluorescein-Isothiocyanat konjugiertes polyvalentes Antihumanglobulinserum vom Kaninchen (Hyland/Travenol)

Antigen: Gefrierschnitte frischer Rattenleber

Negatives Kontrollserum: AB-Serum (Behringwerke/Marburg)

Positives Kontrollserum: LE-Serum (Hyland/Travenol) oder ein mehrfach stark positives Serum eines L.e.-Patienten

c) Methode

Als Testsubstrat werden unfixierte 7 mü dicke Gefrierschnitte (Tissue-Tek-Microtome-Cryostat, Ames Company, USA) frischer Rattenleber verwandt, die am selben Tage aufgearbeitet oder bei -20°C tiefgefroren werden. Die auf einen Objektträger aufgezogenen, luftgetrockneten Schnitte werden mit je einem Tropfen des 1:2 und 1:8 in Physiologischer Kochsalzlösung verdünnten Patientenserums 30 Min. bei 37°C inkubiert. Für jede Untersuchungsreihe wird ein Ansatz mit AB-Serum als negative Kontrolle und ein Ansatz mit LE-Serum als positive Kontrolle mitgeführt. Danach werden die Präparate zweimal 5 Min. mit phosphatgepufferter Kochsalzlösung, pH 7,2, gewaschen. Nach Lufttrocknung werden sie mit fluorescein-markiertem Antiserum 15 Min. bei Zimmertemperatur gefärbt und anschließend mit gepufferter Kochsalzlösung gewaschen, getrocknet und sofort auf Kernfluoreszenz untersucht.

Fluoreszenzeinrichtung: Mikroskop "Ortholux" (Leitz) mit Phasenkontrasteinrichtung nach Heine und Fluoreszenzzusatz. Erregerfilter BG 12, Sperrfilter k 350!

d) Bewertung

Als positiver Nachweis von antinukleären Faktoren wird eine deutliche Kernfluoreszenz mit einem mindestens 1:8 verdünnten Serum angesehen.

Bei positivem Ergebnis wird durch die Untersuchung weiterer Serumverdünnungen der Endtiter der Kernfluoreszenz festgelegt.

Der Endtiter der antinukleären Faktoren wird definiert als diejenige Verdünnungsstufe eines positiven Serums, die gerade noch eine Kernfluoreszenz ergibt.

III. Einfache radiale Immundiffusion

Eine genaue Bestimmung der einzelnen Immunglobuline ist nur mit immunologischen Methoden möglich. Hierzu eignet sich, besonders für größere Untersuchungsreihen, die einfache radiale Immundiffusion nach Mancini (3, 49, 50).

Vor der Bestimmung von beta-1A-Globulin sind die Seren mindestens 24 Stunden bei Zimmertemperatur aufbewahrt worden.

a) Prinzip

Proteine sind als Antigene durch spezifische Antigen determinanten charakterisiert. Durch spezifische Antikörper werden sie unter Bildung von unlöslichen Antigen-Antikörper-Komplexen gefällt. Läuft die Reaktion zwischen Antigen und Antikörper in einem Milieu mit Antikörper-Überschuß ab, wird das Antigen total in Komplexform vorliegen und kann so aus der gebildeten Präzipitatenmenge quantitativ bestimmt werden. Im Prinzip handelt es sich bei der einfachen radialen Immundiffusion um eine Modifikation schon bekannter Geldiffusionstechniken: Nach Serumaustrag diffundieren gelöste Antigenmoleküle radial von einem zylinderförmigen Startloch in eine gleichmäßig dicke, das spezifische Antiserum im Überschuß enthaltende Agarerschicht unter Ausbildung eines Präzipitatzylinders. Die kreisförmige Grundfläche des Zylinders ist nach beendeter Diffusion direkt proportional der Menge des Antigens bei vorgegebener Antiserumkonzentration im Reaktionsgel.

b) Aufstellung der Bezugskurve

Die folgenden mathematischen Ableitungen habe ich von Becker u. Mitarb. (9) übernommen.

Trägt man die Kreisfläche $\pi \cdot r^2$ (= Fläche der Auftragsstelle + Fläche des Präzipitates) als Funktion der Antigenmenge Q_{Ag}

(= Antigenkonzentration x Volumen der Antigenlösung) in einem Koordinatensystem auf, so resultiert eine geradlinige Beziehung, die der Gleichung:

$$r^2 = K \times Q_{Ag} + S$$

gehört.

Der Schnittpunkt S der Geraden mit der Ordinate stellt eine Funktion der Größe der Auftragsstelle dar. Die Steigung K ist umgekehrt proportional der Antiserumkonzentration im Gel sowie der Schichtdicke.

Nach Angaben der Behringwerke, Marburg sind die Variablen K und S in einer Charge Partigen-Immundiffusionsplatten konstant, wenn sämtliche Bestimmungen auf einer Platte in einem Arbeitsgang durchgeführt werden. Wiederholtes Öffnen der Platte würde den Feuchtigkeitsgehalt der Plattenatmosphäre und damit die die Variable K beeinflussende Schichtdicke des Agargels ändern. Unter Einhaltung der vorgenannten Bedingungen ist es ausreichend, für jede Charge Partigen-Immundiffusionsplatten eine Bezugskurve aufzustellen. Auf die Mitführung von mindestens 2 Referenzseren je Platte als Kontrolle habe ich daher verzichtet.

Zur Anlegung der Bezugskurve werden 4 verschieden stark verdünnte (1:1, 1:2, 1:4, 3:4) Lösungen des Standard-Humanserums, Behringwerke hergestellt. Von jeder Standardserumbestimmung werden 3 Bestimmungen gemacht. Nach 48 Stunden werden die Durchmesser der Präzipitatkreise ausgemessen. Die Mittelwerte der Durchmesser aus den 3 Bestimmungen jeder Standardserumverdünnung trägt man auf linearem Millimeterpapier auf der Ordinate gegen die Antigen-Konzentrationen der Standardserumverdünnungen auf der Abszisse

auf. Es resultiert eine leicht nach oben durchgebogene Kurve. Durch Auftragen der quadrierten Durchmesser als Funktion der Antigen-Konzentration erhält man eine lineare Bezugskurve. Ich entschied mich für das letzte Vorgehen, da man eine Gerade wesentlich leichter und genauer konstruieren kann.

Als Beispiel sei die in Abb. 1 dargestellte Bezugskurve (Charge Nr. 334) zur beta-1A-Globulin-Bestimmung angeführt. Die zugehörigen Daten sind in Tab. 1 zusammengestellt.

Tabelle 1: Daten für die Bezugskurve der Charge Nr. 334 zur Bestimmung von beta-1A-Globulin

Platte a	Ansatz	Loch	d	Loch	d	Loch	d	$\bar{d}$	$\bar{d}^2$
BD 20. 7. 68 10. 15.	Standard 1:1 55mg/100ml	1	7, 6	2	6, 8	3	7, 4	7, 5	56, 25
AD 22. 7. 68 10. 30	Standard 3:4 41, 25mg%	4	6, 5	5	6, 6	6	6, 5	6, 5	42, 25
	Standard 1:2 27, 50mg%	7	5, 6	8	5, 6	9	5, 6	5, 6	31, 36
	Standard 1:4 13, 75mg%	10	4, 4	11	4, 3	12	4, 3	4, 3	18, 49

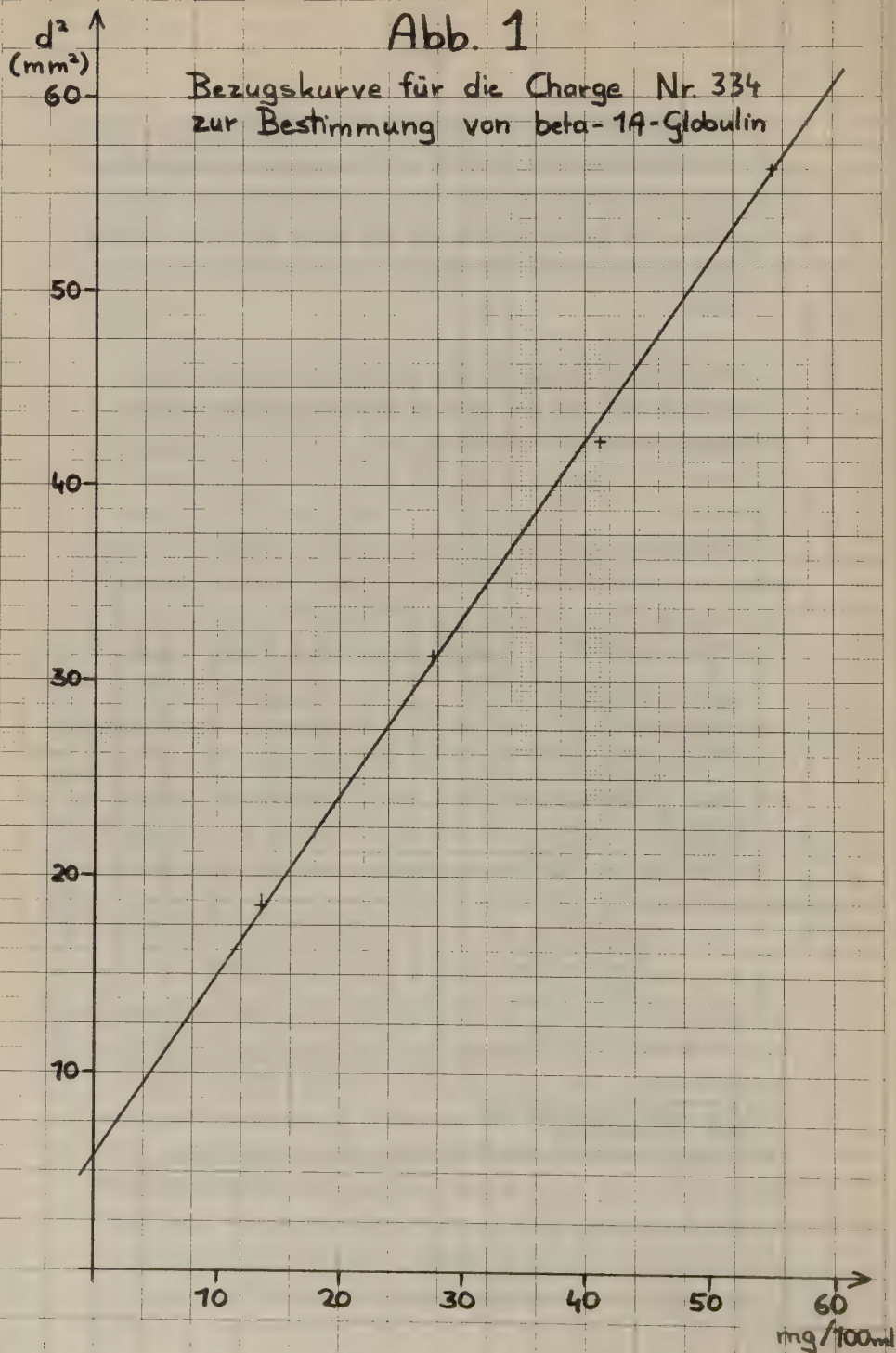
BD: Beschickungsdatum

AD: Ablesedatum

Ansatz: Standardserum/Verdünnung/Konzentration von
beta-1A-Globulin

Abb. 1

Bezugskurve für die Charge Nr. 334
zur Bestimmung von beta-1A-Globulin



c) Material

Bei meinen Untersuchungen verwende ich handelsübliche, gebrauchsfertige Antiserum-Agargel-Immundiffusionsplatten (Partigen-Immundiffusionsplatten, Behringwerke).

Als Referenzantigenlösung zur Aufstellung der Bezugskurven dient das stabilisierte Standard-Humanserum, Nr. RDT 02, Behringwerke, Marburg.

Zum Ansetzen der Standard- und Analysenprobenverdünnungen werden Reaktionsgefäße aus Kunststoff von 1,5 ccm Rauminhalt und zum Homogenisieren der Ansätze ein Rotationsmischer von Eppendorf verwendet.

Das exakte Auftragen der Antigen-Lösungen ermöglicht die Hamilton-Mikroliterspritze Nr. 7005 N. Die Immunpräzipitate werden mit einer Meßlupe mit Zehntelmillimeterskala ausgemessen.

d) Methode

Die Seren werden entsprechend dem zu bestimmenden Immunglobulin mit Physiologischer Kochsalzlösung verdünnt (IgG 1:40, IgA 1:8, IgM 1:5, beta-1A-Globulin 1:4) und eine Minute lang auf dem Rotationsmischer geschüttelt. Von jedem Serum werden 2 gleiche Ansätze hergestellt (Parallelbestimmung). In die einzelnen Reservoirs der Immundiffusionsplatten werden genau 0,002 ml des zu untersuchenden Serums eingefüllt. Die genaue Abmessung der Immunglobulin-Lösung ist sehr wichtig, denn wird eine größere Menge eingefüllt, so ist der Präzipitadurchmesser und entsprechend die Konzentration des bestimmten Immunglobulins größer. Die so bestückten Platten werden bei Zimmertemperatur in einer feuchten Kammer aufbewahrt. Nach 48 Stunden werden die Durchmesser der Immunpräzipitate, die sich um die Auftragslöcher gebildet haben, ausgemessen. Sind die Präzipitatringe nicht ideal rund, so wird

der Mittelwert aus zwei aufeinander senkrechtstehenden Durchmesser als Maß genommen. Die zu den errechneten Durchmesserquadraten gehörigen Antigen-Konzentrationen werden auf der entsprechenden Bezugskurve abgelesen. Nach Multiplikation mit dem Verdünnungsfaktor ergibt sich der Gehalt des jeweiligen Immunglobulins im unverdünnten Serum.

Beispiel: Bestimmung von beta-1A-Globulin

Ansatz: 2μ l Serum-Verdünnung 1:4

Gemessener Präzipitatdurchmesser: 5,0 mm

beta-1A-Globulin-Konzentration laut Bezugskurve: 20,6 mg/
auf 100 ml

Verdünnungsfaktor: 4

beta-1A-Globulin-Gehalt im Serum:

$$20,6 \cdot 4 = 82,4 \text{ mg/ } 100 \text{ ml}$$

C. Statistische Ermittlung der Reliabilität und des Standardmeßfehlers der Methode der radialen Immundiffusion an Hand des negativen Kollektivs (chron. Lebererkrankungen ohne ANF). (44)

Über die Zuverlässigkeit der Messung und die Exaktheit des einzelnen Meßwertes orientieren die statistischen Größen Reliabilität und Standardmeßfehler.

Zu ihrer Berechnung wird die Stichprobe der negativen Seren (chron. Lebererkrankungen ohne ANF) herangezogen.

Die Stichprobengröße beträgt $N=98$.

I. Reliabilität

Die Reliabilität der Meßwerte (Zuverlässigkeit der Messung über Meßwiederholungen) kann über den Korrelationskoeffizienten (Produkt-

Moment) bestimmt werden.

$$r = \frac{\sum xy - \frac{(\sum x)(\sum y)}{N}}{\sqrt{\sum x^2 - \frac{(\sum x)^2}{N}} \sqrt{\sum y^2 - \frac{(\sum y)^2}{N}}} = \frac{S_{xy}}{S_x S_y}$$
$$\underline{r = 0,976}$$

Bei unserer Zuverlässigkeitsprüfung beträgt der Determinations-Koeffizient:

$$\underline{r^2 = 0,953}$$

Demnach sind 95,3 % der Varianz zuverlässig. Negativ heißt das, daß 4,7 % der gesamten Varianz durch Meßungenauigkeiten verloren gehen (Meßfehler).

II. Standardmeßfehler

Der einzelne Meßwert entspricht infolge Meßungenauigkeiten nicht dem wahren Wert der gemessenen Größe (in meinem Fall: Konzentration von beta-1A-Globulin). Der wahre Wert liegt vielmehr innerhalb eines kritischen Grenzbereichs (critical limits = c. L.) um den Meßwert. Bei 95 % Sicherheit gilt für diesen kritischen Grenzbereich folgende Beziehung:

$$c. L. 95\% = x \pm 1,96 s_e$$

$$\underline{c. L. 95\% = x \pm 9,08}$$

Beispiel: $x = 80,08 \text{ mg/100ml}$

Mit 95 % Sicherheit liegt bei der gegebenen Meßungenauigkeit der exakte Wert zwischen 71,0 mg/100ml und 89,16 mg/100ml.

D. Ergebnisse

Die Kriterien einer "lupoiden Hepatitis" (ANF-Nachweis und Hypergammaglobulinaemie) sind bei 13 von 111 Kranken mit chronischen Lebererkrankungen erfüllt gewesen.

I. Kasuistik von 12 Fällen "lupoider Hepatitis"

12 dieser 13 beobachteten Fälle "lupoider Hepatitis" werden in ihrem klinischen Verlauf, den Leberpalpationsbefunden, den wichtigsten Labordaten und den Leberbiopsiebefunden kurz dargestellt.

Fall 1

S., Agathe, geb. 20.9.03. Krankenblatt-Nummer: 27/3293/66. Im Zusammenhang mit dem Leberleiden erste Krankheitserscheinungen Anfang 1966 in Form von rechtsseitigen Oberbauchbeschwerden, Appetitlosigkeit, Völlegefühl und gelegentlich hellem Stuhl und bierbraunem Urin. Wegen Hepatitisverdaches bei auftretendem Ikterus stationäre Aufnahme im Krankenhaus Montabaur vom 23.3. - 25.7.66. Im November 1966 Ikterus-Rezidiv und stationäre Aufnahme in die Med. Univ. Klinik Giessen.

Aufnahmebefund: Bei der in gutem Allgemeinzustand befindlichen 63 jährigen Patientin bestand ein deutlicher Ikterus. Leber konsistenzvermehrt und einen Querfinger unterhalb des rechten Rippenbogens tastbar. Milz nicht tastbar. Keine Leberhautzeichen.

Laborbefunde: BSG 42/70 mm n.W., Gesamtbilirubin im Serum (i.S.) 6,35 mg/100ml, direktes Bilirubin i.S. 3,01 mg/100ml, Gammaglobulin 3,13 g/100ml, Albumine 2,88 mg/100ml, Gesamteiweißgehalt 7,7 g/100ml, SGOT 180 IE/ml, SGPT 67 IE/ml, Eisen 208 Gamma/100ml, Kupfer 197 gamma/100ml, Prothrombin 87 %, Thrombozyten (Thromb.) 166000, rotes und weißes Blutbild unauffällig.

Leberbiopsiebefund: Floride, kleinknotige, portale Lebercirrhose.

Fall 2

Z., Else, geb. 5.11.01. Krankenblattnummer (Kr. Bl.Nr.):

27/3599/67.

Erste Krankheitserscheinungen 1956 als Fettunverträglichkeit. Untersuchungen in der Med. Univ. Pol. Klinik Giessen ergaben damals keinen krankhaften Befund. 1959 Angina pectoris. Zur Abklärung einer Gewichtsabnahme von 10 kg im Zeitraum 1965/66 verbunden mit leichten Oberbauchbeschwerden stationäre Aufnahme in der Med. Univ. Po. Klinik Giessen. Dort im Februar 1966 biotische Erstfeststellung einer Lebercirrhose. Seither befand sich die Patientin in regelmäßiger ambulanter Kontrolle der Med. Univ. Pol. Klinik Giessen und war dreimal in der Med. Univ. Klinik Giessen für etwa einen Monat stationär aufgenommen worden, zweimal wegen eines akuten Schubs ihrer Cirrhose mit erhöhten Transaminasenwerten, einmal zur Transfusionstherapie einer Anämie (Hb 9%).

Aufnahmebefund zur Zeit der ersten stationären Behandlung: 67 jährige Patientin in relativ gutem Allgemeinzustand ohne Ikterus. Die Leber besaß eine derbe Konsistenz und überragte den Rippenbogen um 3 Querfinger. Die Milz war nicht tastbar. Keine Leberhautzeichen.

Laborbefunde: BSG 80/120 mm n.W., Gesamteiweißgehalt 9,3 g/100ml, Albumine 4,1 g/100ml, Gammaglobulin 3,1 g/100ml, SGOT 10,2 IE, SGPT 10,3 IE, Prothrombin 90%, Thromb. 237000, rotes und weißes Blutbild bis auf leichtgradige Anämie (Hb 12,9%) unauffällig.

Leberbiopsiebefund: Hochfluide Lebercirrhose.

Fall 3

K., Emmi, geb. 11.8.11. Kr.Bl.Nr.: 27/361/68.

Früheste Krankheitserscheinungen in Form von Gallenkoliken in den Jahren 1944-46. Juni 1966 Auftreten eines Ikterus verbunden mit Erbrechen nach den Mahlzeiten. Als Ursache fand sich eine Cholecystitis und Cholangitis. Anlässlich eines Ikterus-Rezidivs im Oktober 1966 Erstfeststellung einer schweren infektiösen Hepatitis. Anfang 1967 wegen erneuten Ikterus-Rezidivs Cholecystektomie und Leberbiopsie mit dem pathologisch-histologischen Untersuchungsergebnis einer schweren progredienten Hepatitis mit Übergang in Cirrhose.

Aufnahmebefund: 57 jährige Patientin in ausreichendem Ernährungs- und Kräftezustand mit leichtem Ikterus der Konjunktiven und der Haut. Leber konsistenzvermehrt und einen Querfinger unterhalb des rechten Rippenbogens tastbar. Milz bei Inspiration am Rippenbogen links tastbar. An Leberhautzeichen bestanden Palmarerythem, Lebersternchen und eine angedeutete Geldscheinhaut.

Laborbefunde: BSG 60/90 mm n.W., Gesamtbilirubin i.S.

3,87 mg/100ml, direktes Bilirubin 2,85 mg/100ml, Gesamteiweißgehalt 8,4 g/100ml, Albumine 2,78 g/100ml, Gammaglobuline 3,57 g/100ml, SGOT 245 IE, SGPT 91 IE, Eisen 241 gamma/100ml, Kupfer 156 gamma/100ml, Prothrombin 75%, Thromb. 74000, rotes und weißes Blutbild unauffällig.

Leberbiopsiebefund: Schwere progrediente Hepatitis mit Übergang in Cirrhose.

Fall 4

K., Gretel, geb. 24. 2. 12. Kr. Bl. Nr.: 27/2121/69.
Schmerzen im Oberbauch und Abneigung gegenüber Kohl und anderen Speisen führten im September 1966 durch Rektoskopie zur Feststellung einer ulcerösen chronischen Entzündung des Rektums. Im November 1966 waren bei der Kontrollrektoskopie keine krankhaften Veränderungen am Rektum feststellbar. Im Februar 1966 nach längerer Inappetenz gegenüber fetten Speisen und bei handbreit unterhalb des Rippenbogens tastbarer, konsistenzvermehrter Leber Sicherung einer postnekrotischen Lebercirrhose durch Laparoskopie und Biopsie. Seither ständige ambulante Überwachung durch die Med. Univ. Pol. Klinik Giessen.

Aufnahmebefund: 56 jährige Patientin in schlechtem Allgemeinzustand ohne Ikterus. Die Leber war handbreit unterhalb des rechten Rippenbogens tastbar und deutlich konsistenzvermehrte. Die Milz war nicht tastbar. An Leberhautzeichen fand sich lediglich ein geringgradiges Palmarerythem.

Laborbefunde: BSG 90/124 mm n. W., Gesamt-Bilirubin i. S. 1,16 mg/100ml, direktes Bilirubin i. S. 0,26 mg/100ml, Gesamteiweißgehalt 8,3 g/100ml, Albumine 2,93 g/100ml, Gammaglobuline 3,22 g/100ml, SGOT 66,2 IE, SGPT 28,6 IE, Prothrombin 99%, Thromb. 86000, rotes und weißes Blutbild unauffällig.

Laparoskopiebefund: Postnekrotische Lebercirrhose mit portaler Hypertension.

Leberbiopsiebefund: Floride Lebercirrhose.

Fall 5

F., Anna-Elisabeth, geb. 5. 9. 09. Kr. Bl. Nr.: 27/1576/68.
Vor Auftreten einer rheumatischen Erkrankung mit Schwellungen an den Fußgelenken (1959) immer gesund gewesen. Beginn der Lebererkrankung mit einem banalen Infekt und petechialen Hautblutungen im August 1965. Bei nachgewiesener Hypergammaglobulinaemie, verkürzter Prothrombinzeit

und Thrombopenie zunächst Annahme einer Gerinnungsstörung. In der Med. Univ. Klinik Giessen gelang jedoch klinische und biotische Sicherung einer floriden chronischen Hepatitis mit Übergang in Cirrhose, bezw. Ausschluß einer Paraproteinämie und eines Morbus Waldenström. Seither in ständiger ambulanter Überwachung der Med. Univ. Pol. Klinik Giessen wegen akuter Cirrhose-Schübe bei subjektivem Wohlbefinden.

Aufnahmebefund: 59 jährige Patientin in gutem Allgemeinzust. ohne Ikterus. Die Leber war konsistenz-vermehrt und 2 Querfinger unterhalb des Rippenbogens tastbar. Die Milz war am Rippenbogen tastbar.

Laborbefunde: BSG 20/42 mm n. W., Gesamteiweißgehalt 8,1 g/100ml, Albumine 4,9 g/100ml, Gammaglobuline 1,2 g/100ml, SGOT 14,8 IE, SGPT 4,5 IE, Prothrombin 80%, Thromb. 102000, rotes Blutbild unauffällig.

Leberbiopsiebefund: (20.10.65) Floride chron. Hepatitis mit Übergang in Cirrhose.

Laparoskopiebefund (14.2.66): Lebercirrhose mit grobknotigen Regeneraten (Kartoffelleber).

Leberbiopsiebefund (14.2.66): Postnekrotische Lebercirrhose.

Fall 6

M., Anna, geb. 21.12.03, Kr.Bl.Nr.: 27/1335/68
1961 Ikterus bei allgemeinem Wohlbefinden. Bis Winter 67/68 weitgehende Beschwerdefreiheit und Leistungsfähigkeit. Dann Auftreten von Schmerzen in der Lebergegend, die in den Rücken ausstrahlten. Gleichzeitig trat ein Ikterus-Rezidiv auf. Bei der ambulanten Durchuntersuchung in der Med. Univ. Pol. Klinik Giessen fanden sich außerdem Hämatome im Bereich der Extremitäten. Es wurde die Diagnose einer Lebercirrhose mit Cholestase gestellt. Die biotische Sicherung erfolgte am 29.4.68.

Aufnahmebefund: 65 jährige Patientin mit leicht beeinträchtigtem Allgemeinzustand. Die Leber wies derbe Konsistenz auf und war 2 Querfinger unterhalb des Rippenbogens tastbar. Die Milz war ein Querfinger vergrößert. Sie hatte eine vermehrte Konsistenz. Außer einem Subikterus der Skleren waren Leberhautzeichen nicht nachweisbar.

Laborbefunde: BSG 50/85 mm n. W., Gesamtbilirubin i. S. 1,71 mg/100ml, direktes Bilirubin 1,34 mg/100ml, Gesamteiweißgehalt 8,00 g/100ml, Albumine 3,27 g/100ml, Gammaglobuline 3,16 g/100ml, SGOT 116,1 IE, SGPT 55,4 IE, Eisen 117 gamma in 100ml, Kupfer 186 gamma/100ml, Prothrombin 64%, Thromb. 98000, Hb 10,9%, Leukos. 2600.

Laparoskopiebefund: Postnekrotische Narbenleber, z. T. mit dem Oberflächenbild einer chron. Hepatitis.

Leberbiopsiebefund: Floride Lebercirrhose.

Fall 7

S., Emma, geb. 6.2.07. Kr.Bl.Nr.: 27/1921/68.

Früher nie ernsthaft krank gewesen. 1965 über die Dauer von etwa drei Wochen stechende Oberbauchschmerzen. Seither Widerwillen gegen Wurst und Unverträglichkeit von Hülsenfrüchten. Anfang 1968 nach fettreicher Mahlzeit und Alkoholgenuß Oberbauchbeschwerden mit länger andauerndem Erbrechen und Subikterus. Seit Ende 1967 15 Pfund Gewichtsabnahme. März 1968 Erstfeststellung eines schweren Leberschadens auf Grund des Tastbefundes einer stark vergrößerten, harten, gehöckerten Leber und hochpathologischer Leberfunktionsproben. Am 27.6.68 dann biotische Sicherung einer floriden Lebercirrhose. Dabei trotz des schweren Befundes relatives Wohlbefinden.

Aufnahmebefund: 61 jährige Patientin in relativ gutem Allgemeinzustand. Die Leber war 4 Querfinger unterhalb des Rippenbogens tastbar, hatte gehöckerte Oberfläche und derbe Konsistenz. Die Milz war am Rippenbogen tastbar. Spider naevi fanden sich im Hals- und Schulterbereich. Es bestand eine angedeutete Geldscheinhaut und eine geringgradige Lackzunge.

Laborbefunde: BSG 100/? mm n.W., Gesamt-Bilirubin 1,87 mg/100ml, Direktes Bilirubin 1,66 mg/100ml, Gesamteiweißgehalt 6,9 g/100ml, Albumine 2,56 g/100ml, Gamma-globuline 2,77 g/100ml, SGOT 106 IE, SGPT 44,9 IE, Eisen 124 gamma/100ml, Kupfer 166 gamma/100ml, Prothrombin 38 %, Thromb. 62000, Hb 11,3%, Leukos 3600.

Laparoskopiebefund: Chronische floride Hepatitis (große, bunte Höckerleber) mit Übergang in Cirrhose.

Leberbiopsiebefund: Floride Lebercirrhose.

Fall 8

Si., Emmi, geb. 12.3.17. Kr.Bl.Nr.: 27/3130/68.

1939 Ischiassyndrom links. Seit 1962 Schmerzen in der Gallenblasengegend. 1967 nach einer Abrasio wegen Metrorrhagie Auftreten eines Ikterus. Der Stuhl war gelb, der Urin dunkelbraun gefärbt. Wegen Verdachts auf einen akuten Schub einer chronischen Hepatitis am 10.1.68 stationäre Aufnahme im Krankenhaus Dillenburg. Dort nach anfänglicher Besserung im April 1968 Ikterus-Rezidiv. Seit

März 1968 antidepressive Therapie wegen aufgetretener Depression. Entlassung aus dem Krankenhaus Dillenburg am 6. Juli 1968. Im September 1968 in der Med. Univ. Klinik Giessen histologische Sicherung einer Hepatitis mit Übergang in Cirrhose.

Aufnahmebefund: (in der Med. Univ. Klinik Giessen): 51 jährige Patientin in gutem Allgemeinzustand mit angedeuteten depressiven Zügen. Die Leber und die Milz waren nicht tastbar. Keine Leberhautzeichen.

Laborbefunde: BSG 18/? mm n.W., Gesamteiweißgehalt 7,8 g/100ml, Albumine 4,0 g/100ml, Gammaglobuline 2,1 g/100ml, SGOT 55,4 IE, SGPT 93,3 IE, Eisen 150 gamma/100ml, Prothrombin 70%, Thromb. 199000, Hb. 11,8%.

Laparoskopiebefund: Mäßig floride, chronische Hepatitis. Chronische Cholecystitis. Verdacht auf Cholelithiasis.

Leberbiopsiebefund: Stark floride chronische Hepatitis mit beginnendem pseudolobulärem Umbau im Sinne einer Lebercirrhose. Geringe großtropfige Leberzellverfettung.

Fall 9

M., Antonie, geb. 26. 5. 09. Kr. Bl. Nr.: 27/2640/68. Seit 1962 nach fettreichen Mahlzeiten häufiger rechtsseitige Oberbauchbeschwerden mit Völlegefühl und Erbrechen. 1965 rechtsseitige Oberbauchkolik mit Fieber und anschließendem Ikterus. Während des stationären Aufenthaltes im Krankenhaus Schotten Diagnosestellung einer Cholecystitis und Cholangitis bei Cholelithiasis. Seit dieser Zeit rezidivierende Gallenblasenkoliken, teilweise verbunden mit Ikterus. Seit Ostern 1967 erstmals zunehmender Ikterus ohne Koliken, allgemeines Schwächegefühl und Müdigkeit. 18 kg Gewichtsabnahme (seit 1965). Deswegen stationäre Aufnahme in die Med. Univ. Klinik Giessen und dort biotische Erstfeststellung einer erheblichen subchronischen Hepatitis. Während eines erneuten stationären Aufenthaltes in der Med. Univ. Klinik Giessen im Februar 1968 wegen eines Schubes der bekannten chronischen Hepatitis ergab die Leberpunktion eine floride chronische Hepatitis mit Übergang in Lebercirrhose. Nach zwischenzeitlichem Wohlbefinden folgte im August 1968 der zweite akute Leberschub mit Ikterus.

Aufnahmebefund: 59 jährige Patientin in gutem Allgemeinzustand. Die Leber war 6 cm unterhalb des Rippenbogens tastbar, hatte eine glatte Oberfläche und eine derbe Konsistenz. Die Milz war nicht tastbar. Keine Leberhautzeichen.

Laborbefunde: BSG 56/96 mm n.W., Gesamt-Bilirubin i. S., 1,7 mg/100ml, direktes Bilirubin i. S. 1,10 mg/100ml,

Gesamteiweißgehalt 7,70 g/100ml, Albumine 2,62 g/100ml, Gammaglobuline 3,82 g/100ml, SGOT 241 IE, SGPT 129 IE, Eisen 143 gamma/100ml, Kupfer 124 gamma/100ml, Prothrombin 84%, Thromb. 60000, Hb. 9,6%, Leukopenie (1380).

Leberbiopsiebefund: (6.7.67): Erheblich floride subchronische Hepatitis. Ikterus der Leber. Siderose der Leberparenchymzellen und der Sternzellen.

Leberbiopsiebefund (15.2.68): Floride chronische Hepatitis mit Übergang in Cirrhose.

Fall 10

St., Erich, geb. 1.2.08. Kr.Bl.Nr.: 27/2796/66.

Während der Gefangenschaft 1945/46 Dystrophie und Hunger-oedeme und Erkrankung an Rheumatischem Fieber mit bevorzugtem Befall der großen Gelenke. 1957 Rheuma-Rezidiv als Polyarthritis rheumatica, die häufig rezidierte. Im Oktober 1964 Beginn einer akuten Hepatitis epidemica mit Ikterus. Seit Mitte 1966 zunehmende Schwäche und Abgeschlagenheit und innerhalb von sechs Monaten 7 Pfund Gewichtsabnahme. In der Med.Univ.Klinik Giessen ergab die am 6.10.66 durchgeführte Leberpunktion eine chronische Hepatitis. Außerdem wurde eine chronische Pankreatitis auf Grund positiver Stuhluntersuchungen auf Fett, Stärke und Muskelfasern diagnostiziert.

Aufnahmebefund: 60 jähriger Patient in leicht reduziertem Allgemeinzustand ohne Ikterus. Die Leber war 2 Querfinger unterhalb des Rippenbogens tastbar und wies eine vermehrte Konsistenz auf. Die Milz war nicht vergrößert. Keine Leberhautzeichen.

Laborbefunde: BSG 5/10 mm n.W., Gesamt-Bilirubin i.S. 0,77 mg/100ml, direktes Bilirubin i.S. 0,00 mg/100ml, Gesamteiweißgehalt 6,3 g/100ml, Albumine 3,36 g/100ml, Gammaglobuline 1,47 g/100ml, SGOT 33,5 IE, SGPT 15,7 IE, Eisen 185 gamma/100ml, Kupfer 147 gamma/100ml, Prothrombin 95%, Thromb. 132000, rotes und weißes Blutbild unauffällig.

Laparoskopiebefund: Chronische Hepatitis, wobei der linke Leberlappen noch deutlich Aktivität zeigt.

Leberbiopsiebefund: Chronische Hepatitis.

Fall 11

K., Ursula, geb. 11.1.34. Kr.Bl.Nr.: 27/203/67.

Erste Krankheitserscheinungen im Dezember 1954 in Form von Ikterus, rheumatoiden Gelenkbeschwerden und geschwollenen Beinen. 1955 Ulcus ventriculi und doppelseitige Rippenfellentzündung. Der Ikterus persistierte bis 1955, Ende. Während der ganzen Zeit war die Patientin schlapp, müde und in ihrer Leistungsfähigkeit stark eingeschränkt. Ende 1966 Hämatemesis und anschließend Feststellung von Oesopagusvarizen im Krankenhaus Speyer. Am 6.1.67 portocavale Shuntoperation in der Chir.Univ.Klinik Giessen. Seit April 1967 rezidivierende Nierenkoliken mit Stein- und Blutabgang.

Aufnahmebefund: 34 jährige Patientin in leidlichem Allgemeinzustand mit leichtem Haut- und Konjunktivalikterus. Die Leber war nicht tastbar. Die Milz war 3 Querfinger vergrößert tastbar. Keine Leberhautzeichen.

Laborbefunde: BSG 30/70 mm n.W., Gesamteiweißgehalt 6,9 g/100ml, Albumine 2,8 g/100ml, Gammaglobuline 2,2 g/100ml, SGOT 40,5 IE, SGPT 27 IE, Prothrombin 60 %, Thromb. 88000, Hb 11,0%, weißes Blutbild unauffällig.

Leberbiopsiebefunde: Weitgehend inaktive Lebercirrhose mit feinknotiger Regeneratbildung.

Fall 12

K., Almut, geb. 28.3.43. Kr.Bl.Nr.: 27/1693/67.

Früher nie ernsthaft krank gewesen. März 1967 bemerkte die Patientin bei völligem Wohlbefinden gelbe Skleren. Ihr Urin war dunkler, der Stuhl normal gefärbt. Es bestand kein Juckreiz des Integuments. (Herbst 66 war in der nächsten Umgebung der Patientin ein Fall epidemischer Hepatitis aufgetreten). Während eines stationären Aufenthaltes in der Med. Univ.Klinik Giessen vom 28.5. - 8.7.1967 wurde mittels Leberbiopsie eine floride chronische Hepatitis festgestellt.

Aufnahmebefund: 25 jährige Frau in gutem Allgemeinzustand mit leichtem Ikterus und Subikterus. Die Leber war 2 Querfinger unterhalb des Rippenbogens tastbar. Die Milz war nicht tastbar. Keine Leberhautzeichen.

Laborbefunde: BSG 39/75 mm n.W., Gesamt-Bilirubin i.S. 3,05 mg/100ml, direktes Bilirubin im S. 3,05 mg/100ml, Gesamteiweißgehalt 9,85 g/100ml, Albumine 3,90 g/100ml, Gammaglobuline 3,73 g/100ml, SGOT 141,0 IE, SGPT 691 IE, Prothrombin 55%, Thromb. 204000, rotes Blutbild unauffällig.

Leberbiopsiebefund: Schwere, sehr floride, chronische Hepatitis.

II. Patienten mit "lupoider Hepatitis"

a) Alters- und Geschlechtsverteilung

Alter und Geschlecht der 13 Patienten des positiven Kollektivs (chron. Lebererkrankungen mit ANF) sind aus Tabelle 2 zu ersehen.

Bei den von mir untersuchten Fällen ist das Überwiegen des weiblichen Geschlechts auffallend; von 13 der Patienten sind 12 Frauen. Diese Geschlechtsdisposition stimmt mit Berichten aus der Literatur überein (16, 34, 37, 38). Reynolds u. Mitarb. (65) haben sogar die gleiche Geschlechtsverteilung wie ich gefunden, nämlich Frauen: Männern = 12 : 1. Unter den von Mackay und Wood (48) gesammelten Fällen "lupoider Hepatitis" sind 17 (77 %) Frauen und 5 (23 %) Männer.

Hinsichtlich der Altersverteilung zeigt sich in meinem Krankengut eine Bevorzugung höherer Altersgruppen. 10 Kranke sind älter als 50 Jahre. Die älteste Patientin ist 67 Jahre alt. Mackay und Wood (48) haben dagegen bei ihrer Übersichtsarbeit (22 Fälle "lupoider Hepatitis") einen ausgesprochen niedrigen Altersdurchschnitt von 33 Jahren gefunden. Auch sonst wird in der Literatur häufiger über eine bevorzugte Erkrankung junger Frauen berichtet (34, 74, 75). Jedoch befinden sich gerade unter den Patienten von Mackay und Wood fünf, die das 50. Lebensjahr überschritten haben. Ihre älteste Patientin ist sogar 74 Jahre alt gewesen. Nach Reynolds u. Mitarb. (65) ist die Erkrankung bei älteren Frauen ebenso häufig wie in jüngeren Altersgruppen. 7 von ihren 13 Patienten sind über 50 Jahre alt gewesen, als die Lebererkrankung das erste Mal erkannt worden ist. Bei Reynolds Fällen ist wie bei mir eher das vorgerückte Alter der Patienten auffallend.

Von einer ausgeprägten Altersdisposition im Sinne einer größeren Erkrankungswahrscheinlichkeit in jüngeren Jahren kann also meines Erachtens nach nicht die Rede sein.

b) Fluoreszenztypen

In Tabelle 3 sind der Typ der Fluoreszenz, die Titer der antinukleären Faktoren (ANF-Titer) und die Leberbiopsiefunde angegeben.

Eine Unterscheidung der Fluoreszenztypen nach ihrem fluoreszenzoptischen Bild wird in Anlehnung an die von verschiedenen Autoren angegebenen Kriterien versucht (7, 8, 24).

In 9 Fällen hat sich nur das "homogene" Fluoreszenzbild nachweisen lassen. Ein gemischtes Fluoreszenzbild haben 2 Fälle geboten, wo ich neben vorherrschendem "homogenen" Fluoreszenzmuster in dem einen Fall ein "getüpfeltes" und in dem anderen Fall ein "peripheres" Fluoreszenzmuster beobachtet habe. Ein Fall hat ein reines "getüpfeltes" Fluoreszenzmuster gezeigt. Und schließlich habe ich einmal ein Mischbild aus "getüpfelter" und "peripherer" Fluoreszenz gefunden.

Das Fluoreszenzbild der Kerne ist also ganz überwiegend "homogen" gewesen. Übereinstimmend mit diesem Befund herrscht in den von Mueller-Eckhardt u. Mitarb. (60) untersuchten Fällen "lupoider Hepatitis" ebenfalls das "homogene" Fluoreszenzbild vor.

Hasker u. Mitarb. (30) hingegen stellen bei ihren Untersuchungen ein häufigeres Vorkommen des "getüpfelten" (42 %) als des "homogenen" (36 %) Fluoreszenzmusters fest.

Diesen unterschiedlichen Häufigkeitsangaben betreffs der ver-

Tabelle 2

13 Fälle "lupoider Hepatitis", aufgeschlüsselt nach Alter und Geschlecht

Fall	Name	Alter in Jahren	Geschlecht
1	S. , A.	65	W
2	Z. , E.	67	W
3	K. , E.	57	W
4	K. , G.	56	W
5	F. , A. -E.	59	W
6	M. , A.	65	W
7	Se. , E.	61	W
8	Si. , E.	51	W
9	Mü. , A.	59	W
10	St. , E.	60	M
11	K. , U.	34	W
12	K. , A.	25	W
13	L. , A.	?	W

Tabelle 3

Typ der Fluoreszenz, Titer der antinukleären Faktoren
und Leberbiopsiefunde in 13 Fällen "lupoider Hepatitis"

Fall	Typ der Fluoreszenz	ANF-Titer	Leberbiopsiefund
1	H, G	1 : 64	floride, kleinknotige, portale Cirrhose
2	H	1 : 64	hochfloride Cirrhose
3	H	1 : 128	schwere progrediente Hepa- titis mit Übergang in Cirrhose
4	P, G	1 : 256	floride Cirrhose
5	H	1 : 128	postnekrotische Cirrhose
6	H	1 : 128	floride Cirrhose
7	H	1 : 128	floride Cirrhose
8	H	1 : 128	starke floride chron. Hepatitis mit beginnendem Übergang in Cirrhose
9	H	1 : 256	floride chron. Hepatitis mit Übergang in Cirrhose
10	G	1 : 8	chron. Hepatitis
11	H	1 : 16	weitgehend inaktive Cirrhose mit feinknotiger Regeneratbildung
12	H, P	1 : 512	schwere, sehr floride chron. Hepatitis
13	H	1 : 8	chron. Hepatitis

H: Homogen, P: Peripher, G: Getüpfelt

schiedenen Fluoreszenzmuster messe ich keine weitere Bedeutung zu, zumal die Zuordnung zu den einzelnen Fluoreszenztypen subjektiv erfolgt.

Interessanter ist die Frage, welche Kernbestandteile eigentlich fluoreszieren. Beck (7) hat Desoxyribonucleoprotein als Substrat für den antinukleären Faktor identifiziert, der die "homogene" Kernfärbung hervorruft. Das "getüpfelte" nukleäre Antigen hat Beck (24) mit einer Salzpufferlösung extrahiert, aber chemisch bisher nicht näher charakterisieren können. Beck's Untersuchungen deuten lediglich auf eine Proteinnatur des Antigens hin.

c) ANF-Titer

Bei den von mir untersuchten Fällen "lupoider Hepatitis" (s. Tab. 3) sind mittlere ANF-Titer von 1:64 bis 1:256 am häufigsten, und zwar in 9 Fällen mit biotisch gesicherter mehr oder weniger stark florider Lebercirrhose bzw. florider chronischer Hepatitis mit Übergang in Cirrhose. Den höchsten ANF-Titer von 1:512 habe ich bei einer Patientin mit schwerer, florider chronischer Hepatitis geobachtet. Niedrige ANF-Titer von 1:8 bis 1:16 finden sich bei jenen 3 Fällen, bei denen biotisch kein Anhalt für eine Aktivität der "lupoiden Hepatitis" vorliegt.

Die Titerhöhe der antinukleären Faktoren steht in den oben dargestellten Fällen in direkter Beziehung zu dem jeweiligen path.-hist. festgestellten Aktivitätsgrad der "lupoiden Hepatitis". Da die Probenahme zur ANF-Titer-Bestimmung einerseits und die Leberpunktion andererseits zu verschiedenen Zeitpunkten erfolgt ist, ist die beobachtete Abhängigkeit zwischen Titerhöhe und Aktivitätsgrad der "lupoiden Hepatitis" möglicherweise nur zufällig. Die größte Zahl der Untersuchungen über die Beziehungen zwischen Titerhöhe und Krankheitsaktivität sind beim

Lupus erythematoses disseminatus angestellt worden. Die meisten Autoren vertreten die Ansicht, daß eine grobe Beziehung besteht. So finden sich in der Mehrzahl der Fälle hohe Seruntiter von ANF vor allem bei aktiver Erkrankung (5, 24, 51). Es werden jedoch auch bei Remission und geringer Krankheitsaktivität hohe ANF-Titer beobachtet (5, 24, 51).

Wenn auch die von mir gefundene Titerhöhe der ANF durch Wertangaben mehrerer Autoren (31, 78) bestätigt wird, möchte ich ihr nicht allzu viel Gewicht beimessen, da die meisten der von mir untersuchten Patienten mit Corticosteroiden oder Antimetaboliten behandelt worden sind, was bekanntlich zu einer Senkung der ANF-Titer führt (24, 31, 51, 73).

d) Immunglobuline

Neben den ANF wird als zweites Hauptkriterium für die "lupoides Hepatitis" eine ausgeprägte Hypergammaglobulinaemie angesehen. Wie sich diese Vermehrung der Gammaglobuline auf die einzelnen Immunglobulinklassen verteilt, ist aus Tabelle 4 zu ersehen.

Bei der Beurteilung der Serumspiegel der 3 verschiedenen Immunglobuline werden die von Gleichmann und Deicher (25) an einem Kollektiv gesunder Blutspender ermittelten Normalwerte zugrunde gelegt. Sie betragen für IgG 1213 mg in 100 ml mit einer Streuung von ± 247 mg/100ml, für IgA 254 mg/100 ml mit einer Streuung von ± 111 mg/100ml und für IgM 178 mg/100ml mit einer Streuung von ± 52 mg/100ml. Gleichmann und Deicher haben den Immunglobulingehalt nach der Methode der radialen Immundiffusion nach Mancini bestimmt.

Die von mir untersuchten Fälle "lupoides Hepatitis" zeigen alle im Vergleich zur Norm eine Vermehrung von IgG, IgA und bis

Tabelle 4

Serumwerte der Immunglobuline IgG, IgA, IgM und von beta-1A-Globulin in 11 bzw. 13 Fällen "lupoider Hepatitis"

Fall	IgA	IgM	IgG	beta-1A-Gl.
1	1064	474	3800	66,0
2	644	110	4320	106,0
3	948	189	4060	85,5
4	1036	150	5840	85,5
5	408	167	2300	106,0
6	808	318	4060	83,0
7	360	354	2420	59,0
8	756	206	3160	121,0
9	611	485	5840	116,0
10	-	-	-	52,5
11	568	271	2080	88,0
12	396	301	5600	148,0
13	-	-	-	76,5
Mittelwert	691	275	3953	91,9
Streuung	+253 -253	+126 -126	+1387 -1387	+26,81 -26,81
N	11	11	11	13

Angaben der Serumwerte in mg/100ml

auf 3 Fälle auch von IgM. Am ausgeprägtesten ist der Anstieg von IgG.

Die Ergebnisse sind wie folgt. Im Vergleich zur Norm ist der Mittelwert von IgG um 226 % erhöht. Fall 4 und Fall 9 weisen mit 5840 mg/100 ml (+ 381 %) den extremsten IgG-Anstieg auf. Der niedrigste IgG-Wert liegt mit 2080 mg/100 ml um 71 % über der Norm.

Der Mittelwert von IgA ist mit 691 mg/100ml um 131 % gegenüber der Norm erhöht. Den stärksten IgA-Anstieg habe ich in Fall 1 mit 1064 mg/100 ml (+ 580 %) gefunden, während Fall 7 mit 360 mg/100 ml (+ 42 %) den geringsten IgA-Anstieg zeigt.

Die kleinsten Abweichungen von der Norm habe ich bei IgM beobachtet. Der Mittelwert liegt mit 275 mg/100 ml um 54 % höher als die Norm. Der höchste IgM-Gehalt beträgt 485 mg/100 ml (+ 171 %). Bei Fall 2 ist der IgM-Gehalt um 38 % niedriger.

Im Vergleich zu den Mittelwerten, die Gleichmann und Deicher (25) bei den von ihnen untersuchten 5 Fällen "lupoider Hepatitis" gefunden haben, liegen die Mittelwerte meines Kollektives für IgG und IgM um 14 % bzw. 15 % niedriger, während der Mittelwert von IgA bei mir deutlich um 178 % höher liegt.

Tabelle 5

Antinukleäre Faktoren (ANF) in 111 Fällen chronischer Lebererkrankung

Diagnose	positiv	negativ	total
Lebercirrhose	7	50	57
Chronische Hepatitis	6	41	47
Hepatitis epidemica	-	2	2
Fettleber	-	5	5
	13	98	111

III. Patienten ohne "lupoide Hepatitis"

Das negative Kollektiv besteht aus 98 Patienten, 61 Männern und 37 Frauen. Aufgrund der bioptischen Befunde (siehe auch Übersicht in Tabelle 5) ist in 50 Fällen die Diagnose einer Lebercirrhose, in 41 Fällen einer chronischen Hepatitis und in 2 Fällen einer Hepatitis epidemica gestellt worden. In 5 Fällen handelt es sich lediglich um eine Fettleber. Antinukleäre Faktoren haben sich bei keinem der Patienten nachweisen lassen, in 28 Fällen auch trotz mehrerer Kontrollen über einen Zeitraum von einigen Monaten nicht.

IV. Verlaufskontrollen über den beta-1A-Globulingehalt im Serum

Die Verlaufskontrollen über den beta-1A-Globulingehalt im Serum sind bei 28 Patienten mit chronisch-entzündlichen Lebererkrankungen ohne ANF und bei 5 Patienten mit "lupoider Hepatitis"

vorgenommen worden. Die Untersuchungen haben sich über einen Zeitraum von gut 6 Monaten erstreckt. Die Ergebnisse sind in Tabelle 8 zusammengestellt.

Der zeitliche Abstand zwischen den einzelnen Bestimmungen beträgt im Durchschnitt einen Monat. Der längste Zeitabstand ist 5 Monate und 15 Tage (Fall 14), der kürzeste 9 Tage (Fall 50).

Unter den 33 untersuchten Fällen sind in 9 Fällen bis zu 4 Bestimmungen, in allen Fällen sonst nur 2 Bestimmungen ausgeführt worden.

Da ich in den meisten Fällen nur Serumproben, die teils von stationären, teils von ambulanten Patienten stammen, zur Verfügung gehabt habe, kann ich die Ergebnisse der Verlaufsbeobachtungen hinsichtlich des beta-1A-Globulingehaltes lediglich kurz beschreiben.

Es ist auffallend, daß die beta-1A-Globulin-Konzentration im Serum bei den meisten Patienten relativ konstant ist.

Die Konzentrationsschwankungen von beta-1A-Globulin zwischen den einzelnen Bestimmungen liegen in 9 Fällen des negativen Kollektivs über der einfachen, für das negative Kollektiv berechneten Streuungsbreite von $s \pm 29,92$. Stärkere Schwankungen gibt es nur in den Fällen 11, 20, 48 und 105. Unter den positiven Fällen sind in keinem Fall nennenswerte Schwankungen aufgetreten.

Unter Zugrundelegung der in Tabelle 7 angegebenen Mittelwerte und Streuungen der Konzentration von beta-1A-Globulin findet sich in den Fällen 11, 24, 31, 51, 61, 124 und 141 des negativen Kollektivs und (siehe auch Tabelle 4 und 8) in den Fällen 7 und 10 des positiven Kollektivs eine Erniedrigung der

beta-1A-Globulin-Konzentration im Serum, die außerhalb der einfachen, aber innerhalb der doppelten Streubreite liegen.

Die statistische Prüfung der Mittelwertunterschiede des negativen und positiven Kollektivs ergibt, daß diese Erniedrigung der beta-1A-Globulin-Konzentration zufällig ist.

Angesichts der relativ großen Streuung des beta-1A-Globulinhalt im Serum muß mit entsprechend großen Konzentrationsunterschieden von beta-1A-Globulin gerechnet werden, so daß Einzelbeobachtungen über besonders niedrige beta-1A-Globulin-gehalte im Serum nicht überbewertet werden dürfen.

Tabelle 6

Verlaufskontrollen der beta-1A-Globulin-Werte von 28 Patienten mit chron. Lebererkrankungen ohne ANF (neg. Kollektiv) und 5 Patienten mit "lupoider Hepatitis" (pos. Kollektiv) im Jahr 1968.

negatives Kollektiv

Fall	1. Best. mg/100ml (Dat.)	2. Best. mg/100ml (Dat.)	3. Best. mg/100ml (Dat.)	4. Best. mg/100ml (Dat.)
1'	68,5 (20. 3.)	76,5 (24. 7.)		
9'	62,0 (7. 3.)	72,0 (20. 3.)	70,5 (26. 4.)	68,0 (15. 5.)
11'	104,0 (7. 3.)	108,5 (20. 3.)	54,0 (10. 4.)	
12'	83,0 (20. 3.)	114,0 (29. 5.)		
14'	96,0 (20. 3.)	103,5 (4. 9.)		
20'	92,0 (22. 3.)	132,0 (12. 6.)		

Tabelle 6: Fortsetzung

Fall	1. Best. mg/100ml (Dat.)	2. Best. mg/100ml (Dat.)	3. Best. mg/100ml (Dat.)	4. Best. mg/100ml (Dat.)
21'	81,0 (22.3.)	92,0 (4.9.)		
24'	41,5 (7.3.)	47,0 (14.8.)		
26'	87,5 (7.3.)	92,5 (3.7.)		
31'	81,0 (6.3.)	64,0 (8.5.)	83,0 (29.5.)	58,0 (16.8.)
33a'	76,5 (24.3.)	96,0 (7.8.)		
38'	64,0 (10.4.)	62,0 (19.6.)		
47'	74,0 (24.4.)	96,0 (24.7.)		
48'	68,0 (24.4.)	134,0 (17.7.)		
49'	94,0 (24.4.)	111,0 (7.8.)		
50'	98,0 (26.4.)	90,0 (5.5.)	83,5 (12.6.)	83,5 (7.8.)
51'	31,5 (26.4.)	66,5 (3.7.)	74,0 (4.9.)	
55'	132,0 (8.5.)	111,0 (8.6.)		
61'	54,0 (8.5.)	88,0 (4.9.)		
73'	81,0 (15.5.)	99,0 (29.5.)		
78'	116,0 (22.5.)	121,0 (14.8.)		
91'	106,0 (5.6.)	132,0 (19.6.)	47,5 (24.7.)	121,0 (11.9.)
95'	62,0 (8.6.)	64,0 (17.7.)		
105'	170,5 (19.6.)	101,5 (17.7.)		

Tabelle 6: Fortsetzung

Fall	1. Best. mg/100ml (Dat.)	2. Best. mg/100ml (Dat.)	3. Best. mg/100ml (Dat.)	4. Best. mg/100ml (Dat.)
116'	106,0 (17. 7.)	108,5 (4. 9.)		
124'	49,0 (23. 7.)	52,5 (12. 8.)		
141'	44,0 (7. 8.)	81,0 (4. 9.)		
147'	68,5 (14. 8.)	83,5 (4. 9.)		

Positives Kollektiv

2	106,0 (20. 3.)	90,0 (15. 5.)	83,0 (29. 5.)	99,0 (3. 7.)
4	85,5 (11. 4.)	71,0 (8. 5.)	96,0 (12. 6.)	
5	106,0 (8. 5.)	98,5 (7. 8.)		
6	83,0 (5. 5.)	103,5 (17. 9.)		
7	59,0 (28. 5.)	72,0 (16. 7.)	58,0 (16. 8.)	

V. Statistische Berechnungen

- a) Statistische Prüfung der Unterschiede der Mittelwerte der Konzentrationen von beta-1A-Globulin des negativen (ohne ANF) und des positiven (mit ANF) Kollektivs mit t-Test nach Student (69).

Für unabhängige Stichproben wird t bestimmt über die Formel:

$$t = \frac{\bar{x}_p - \bar{x}_n}{s_d} \sqrt{\frac{N_p + N_n}{2}}$$

Die Standardabweichung der Differenz (s_d) zwischen den zu vergleichenden Größen beta-1A-Globulin-Konzentration bei positiven Seren (x_p) und bei negativen Seren (x_n) gehorcht der Formel:

$$s_d = \sqrt{\frac{\sum x_p^2 - \frac{(\sum x_p)^2}{N_p} + \sum x_n^2 - \frac{(\sum x_n)^2}{N_n}}{N_p + N_n - 2}}$$

$$t = 0,0916$$

Folglich ist ein Unterschied zwischen den Mittelwerten der Konzentrationen von beta-1A-Globulin des negativen und positiven Kollektivs nicht zu sichern.

x_p = beta-1A-Globulin-Konzentration in mg/100 ml der positiven Seren

x_n = beta-1A-Globulin-Konzentration in mg/100 ml der negativen Seren

$\bar{x}_p$ = Mittelwert von x_p

$\bar{x}_n$ = Mittelwert von x_n

N_p = Anzahl der positiven Seren

N_n = Anzahl der negativen Seren

s_p = Streuung der Population der positiven Seren

s_n = Streuung der Population der negativen Seren

b) Mittelwert und Streuung der beta-1A-Globulin-Konzentration im Serum

Für den Mittelwert $\bar{x}$ gilt die Beziehung:

$$\bar{x} = \frac{\sum x}{N}$$

Die Standardabweichung oder Streuung einer Population errechnet sich nach der Formel:

$$s = \sqrt{\frac{\sum x^2 - \frac{(\sum x)^2}{N}}{N - 1}}$$

In Tabelle 7 sind die Mittelwerte der Bestimmungen von beta-1A-Globulin und die Streuungen für die positive und negative Untersuchungsgruppe in mg/100 ml angegeben. Die Einzelwerte von beta-1A-Globulin sind für das positive Kollektiv der Tabelle 4 zu entnehmen.

Tabelle 7

Konzentration von beta-1A-Globulin bei chronischen Lebererkrankungen

	Mittelwert $\bar{x}$	Streuung s	Anzahl N
positive Seren	91,9	+ 26,81	13
negative Seren	91,1	+ 29,92	98

$$df = N_1 + N_2 - 2 = 109$$

c) Statistische Schätzung

Eine statistische Schätzung soll klären, ob der negative Befund nicht nur durch eine zu geringe Fallzahl bedingt ist.

Tabelle 8

Statistische Schätzung

N_p	N_n	t
bei konstantem N_n		
13	98	0,0915
20	98	0,1150
100	98	0,1900
1000	98	0,2551
bei extremen Bedingungen		
1000	1000	0,6040

Wie aus Tabelle 8 hervorgeht, ergeben sich für die Annahme einer wachsenden Fallzahl des positiven Kollektivs bei sonst gleichen Bedingungen t-Werte, die einen Unterschied der Mittelwerte der beta-1A-Globulin-Konzentrationen des positiven und des negativen Kollektivs nicht sichern.

E. Diskussion

Hinweise auf immunologische Vorgänge bei Leberkrankheiten

Mehrere serologische Phänomene und eine Vielzahl nachgewiesener Antikörper deuten heutzutage auf immunologische Prozesse bei Lebererkrankungen hin.

Ein erhöhter Antistreptolysintiter (AST), der häufige Nachweis von sog. Rheumafaktoren (63), vereinzeltes Auftreten einer biologisch "falsch-positiven" Wassermannschen Reaktion (4, 13, 33, 39), Vermehrung der Kälteagglutinine (83) und Auftreten von Kryoglobulinen (71), gesteigerte Fähigkeit zur Bildung von Tetanus- und Diphtherie-Antikörpern (41) und in seltenen Fällen der Nachweis von wahrscheinlich organunspezifischen Leukozyten- und Thrombozytenagglutininen (53) werden von Kühn (41) als "allgemeine Aktivitätssteigerung des Reticuloendothelialen Systems" bei chronischen Leberkrankheiten gedeutet. Scheiffarth und Warnatz (71) sprechen von "allgemein erhöhter immunologischer Kapazität" bei chronischen Leberkrankheiten. Meyer zum Büschenfelde weist darauf hin, daß die meisten der genannten serologischen Befunde nicht spezifisch sind. Seiner Meinung nach (53) unterscheiden sich z. B. die Rheumafaktoren (RF) bei chronischen Leberkrankheiten im serologischen Verhalten von jenen bei der primär chronischen Polyarthrit (PcP). Sie bewirken keine Agglutination sensibilisierter Hammelerythrozyten und werden nur locker und uneinheitlich durch Latex-Reagentien gebunden. Meyer zum Büschenfelde nimmt deshalb unter anderem an, daß die Rheumafaktoren bei chronischen Lebererkrankungen Gammaglobuline bzw. Gammaglobulin-Aggregate darstellen, die vorübergehend Anti-Gammaglobulin-Charakter besitzen, während die RF bei PcP echte Anti-Gammaglobuline sind.

Überhaupt scheinen die Mehrzahl der vorgenannten serologisch-

immunologischen Phänomene mit einer mehr oder weniger stark ausgeprägten Gammaglobulinvermehrung zu korrelieren.

So wird in neuerer Zeit auch das LE-Zellphänomen von einigen Autoren (12, 32, 35) als unspezifisch und durch den hohen Gammaglobulinspiegel bedingt angesehen.

Antinukleäre Faktoren und andere Antikörper

Jedoch kommt dem LE-Zellphänomen und den antinukleären Faktoren bei der "lupoiden Hepatitis" aus immunologischer Sicht ganz besondere Bedeutung zu, da sie auf eine mögliche Verwandtschaft mit dem Lupus erythematodes disseminatus hinweisen, der von vielen Autoren als Modell einer Autoimmunkrankheit angesehen wird (zit. nach 59). Die Angaben über die Häufigkeit von ANF bei chronischen Lebererkrankungen schwanken. Calabresi und Greenberg (16) haben bei 10 von ihren 32 untersuchten Patienten ANF gefunden; Alexander u. Mitarb. (1) bei 2 von 5, Scheiffarth u. Mitarb. (71) bei 7 von 26, Havemann (31) bei 4 von 25 und ich selbst bei 13 von 111 Patienten. Die Differenzen über die Häufigkeitsangaben lassen sich hauptsächlich durch die unterschiedliche Zusammenstellung der Patientenreihen und durch die Verwendung verschiedener nukleärer Antigene erklären. So haben Faber und Elling (20) in ihrem Kollektiv von 26 Fällen mit Lebercirrhose bei Verwendung von quergestreiftem Muskelgewebe als Kernantigen bei 12 % der Fälle eine Kernfluoreszenz beobachtet; mit Kernen von Lebergewebe, Magenschleimhaut und neutrophilen Granulozyten des peripheren Blutes bei 25 % und mit Affennierengewebe als Kern-Antigen-Quelle bei 73 %. Diese vom verwendeten Kernantigen abhängige Nachweisfrequenz für ANF bestätigt das Ergebnis von Widelock u. Mitarb. (89), die mit Kalbthymuskernen in 84 % der von ihnen untersuchten LE-Seren ANF haben nachweisen können gegenüber nur 37 % bei Verwendung von Hühnererythrozyten.

Außer den ANF sind von zahlreichen Untersuchern Komplement-bindende Antikörper gegen verschiedene Gewebshomogenate hetero-, homo- und autologen Ursprungs nachgewiesen worden (26, 46, 45, 54, 63). Wahrscheinlich handelt es sich hierbei um den Nachweis antizytoplasmatischer Antikörper, die weitgehend organ- und speziesunspezifisch sein dürften. Das gleiche vermutet Mueller-Eckhardt (59) für Organ-Autoantikörper beim Lupus erythematodes disseminatus. Asherson (2) hat zirkulierende Komplement-bindende Antikörper gegen zytoplasmatische Antigene wie lösliches Zellprotein und Mitochondrien nachgewiesen.

Hypothesen über eine Autoimmunpathogenese bei der "lupoiden Hepatitis" und über die Entstehung von Autoantikörpern:

In der Literatur wird im wesentlichen durch 2 Hypothesen versucht, das Phänomen der Autoantikörper-Bildung zu erklären.

Nach der "clonal selection theory" von Burnet (14) unterliegt das mesenchymale Gewebe in der ersten Hälfte der Embryonalzeit einer hohen Mutationsrate, so daß eine dem großen Spektrum der Antigene entsprechende Zahl differenter Zellclone gebildet wird. Gleichzeitig werden alle gegen körpereigenes Gewebe gerichteten "immunologisch kompetenten" Zellen durch den Kontakt mit dem Körpergewebe ausgemerzt. Um die Autoantikörper-Bildung zu erklären, hat Burnet die Hypothese der "forbidden clones" formuliert (15):

Nach der Geburt stattfindende Mutationen der "immunologisch kompetenten" lymphoiden Zellen führen zum Auftreten eines weiten Spektrums von neuen "immunological patterns" und gelegentlich unweigerlich auch zum Auftauchen von "forbidden patterns" bzw. "forbidden clones", die mit körpereigenen Komponenten reagieren können. Normalerweise vernichten sog. "homöostatische Kontrollen" die "forbidden clones". Ob die "forbidden clones"

allerdings beim Zusammenbruch der "homöostatischen Kontrollen" eine pathologische Wirkung in Form von Gewebsschädigungen entfalten, hängt ab von der Verfügbarkeit korrespondierender freier Gewebsantigene, die die "forbidden clones" zur Proliferation anregen. Denn ohne Stimulierung atrophieren die "forbidden clones", ohne pathologische Gewebsveränderungen hervorgerufen zu haben.

Für die "lupoide Hepatitis" würde dies, wie Mackay u. Mitarb. (48) und Harders und Dölle (29) vermuten, bedeuten, daß die lymphozytär-plasmazellulären Infiltrationen der Leber Ausdruck einer Besiedlung der Leber mit "immunologisch kompetenten" lymphoiden Zellen ("forbidden clones") sind. Durch Mutation des antikörperbildenden Gewebes treten demnach zufällig gegen Lebergewebs-Antigene gerichtete "forbidden clones" auf. Ihre Proliferation wird durch Lebergewebs-Antigene stimuliert, die z. B. durch eine primäre Viruseinwirkung freigesetzt worden sind. Die proliferierten "forbidden clones" verursachen nun ihrerseits weiteren Leberschaden. Dadurch werden vermehrt Lebergewebs-Antigene freigesetzt, die einen erneuten Proliferationsreiz für die "forbidden clones" bedeuten. Dieser als "vicious circle" benannte Mechanismus könnte die eigentümliche Progredienz der "lupoiden Hepatitis" erklären.

Nach dieser Hypothese wären die bei der "lupoiden Hepatitis" nachgewiesenen antinukleären Faktoren und anderen Antikörper nur Begleiterscheinung eines autoaggressiven Geschehens. Sie würden lediglich die Rolle eines Indikators für den Autoimmunprozeß spielen. Rössler u. Mitarb. (66) bezweifeln auf Grund ihrer Untersuchungen über Beeinflussung des Lymphozytenstoffwechsels durch autologes Lebergewebe die Burnet'schen Hypothesen, jedenfalls hinsichtlich ihrer Anwendbarkeit auf die "lupoide Hepatitis". Sie haben in verschiedenen Gruppen von akuter und chronischer Lebererkrankung und in einem normalen Kollektiv eine überall gleichartige Hemmung der RNS- und DNS-Synthese der Lymphozyten

durch autologes Lebergewebe gefunden. Eine Stimulierung (signifikanter Abfall der spezifischen Aktivität von RNS und DNS), wie sie nach den Burnet'schen Hypothesen zu erwarten gewesen wäre, ist ausgeblieben.

Den Burnet'schen Hypothesen wird von einigen Untersuchern (63, 74, 80) eine Antigen-bezogene Hypothese gegenübergestellt. Sie besagt: Normale, antigenwirksame Zellbestandteile, z. B. Zelleiweiß, werden durch eine Noxe (Virus, Fehlernährung etc.) freigesetzt und in ihrem Antigen-Charakter so verändert, daß sie, als nicht körpereigen erkannt, eine Autoantikörper-Bildung bewirken.

Im Falle der "lupoiden Hepatitis" würden leberspezifische Autoantikörper gebildet werden. Diese Autoantikörper sollen ihrerseits wieder lebergewebsschädigend sein und erneut körperfremd gewordene Lebergewebs-Antigene freisetzen. So würde in einer Art "circulus vitiosus" die Prozeßautonomie der "lupoiden Hepatitis" verständlich gemacht.

Andererseits wäre es möglich, daß ein exogenes Antigen (z. B. bakterielles oder virales Nukleoprotein) mit körpereigenen Antigenen verwandte Antigen-Determinanten hätte und so im Sinne einer Kreuzreaktion zur Bildung von Autoantikörpern führen würde (63, 80). Diese Hypothese erklärt meiner Meinung nach gut die Entstehung vieler unterschiedlicher Antikörper. Hingegen ist die Annahme, daß diese Antikörper leberschädigend wirken oder gar in einem "circulus vitiosus" eine sich selbst fortsetzende Lebererkrankung verursachen, wie dies bei der "lupoiden Hepatitis" der Fall ist, nicht sicher gestützt.

Mehr spricht für die Vermutung, daß die Antikörper indirekt in Form von zirkulierenden Antigen-Antikörper-Komplexen leberschädigend wirken könnten (21, 79).

Die pathogenetische Bedeutung von ANF und anderen Antikörpern

Die Frage nach der pathogenetischen Bedeutung von ANF und anderen bei der "lupoiden Hepatitis" gefundenen Antikörpern läßt sich heute noch nicht sicher beantworten. Im folgenden wird vor allem über die Bedeutung der ANF gesprochen werden, da ihr Nachweis die Diskussion über einen möglichen Autoimmunmechanismus der "lupoiden Hepatitis" in Gang gesetzt hat, wie oben bereits erwähnt worden ist.

Eine direkte pathogenetische Wirkung der ANF per se hat sich bisher nicht schüssig nachweisen lassen (59). Die vorliegenden experimentellen und klinischen Befunde sprechen vielmehr gegen eine pathogenetische Bedeutung der ANF.

Die ANF sind weder organ- noch speciesspezifisch. Sie reagieren lediglich spezifisch mit einem bestimmten Substrat.

Die ANF kommen auch bei klinisch gesunden Individuen vor, und zwar in 3 % (78) bzw. in 4 % (123). Alexander (123) vermutet daher, daß die ANF bereits normalerweise vorhanden sind und nur bei bestimmten Krankheiten erhöht gefunden werden. Holman und Tomasi (34) nehmen das gleiche für Komplement-bindende Antikörper gegen verschiedene Gewebshomogenate an, die ebenfalls - allerdings nur in niedrigen Titern - im Serum von Normalpersonen gefunden werden und in hohen Titern in normalen Kaninchen- und Kükenserum nachgewiesen worden sind.

Mit einer pathogenetischen Wirkung der ANF ist weiterhin die Tatsache, daß Kinder von Müttern mit Lupus erythematodes disseminatus post partum nicht erkranken, obwohl ANF in ihrem Serum nachweisbar sind, schwer zu vereinbaren. Ähnlich zu bewerten ist das Ausbleiben von Krankheitserscheinungen nach Plasmaübertragungen von Patienten mit Lupus erythematodes disseminatus (82,

88). Ein cytotoxischer Effekt der ANF hat sich in vitro an Gewebekulturen nicht nachweisen lassen (88).

Schließlich haben Weir und Holborow (87) durch Immunisierung von Meerschweinchen mit Nukleoprotein keine spezifische Immunantwort erzielt.

Ungeklärt ist das gehäufte Auftreten von ANF bei gesunden Individuen und bei Patienten ohne sog. Autoimmunkrankheiten in fortgeschrittenem Alter. Faber und Elling (20) haben die meisten positiven Reaktionen auf ANF in den Altersgruppen zwischen 60 und 80 Jahren gefunden. Seligmann (73) hat 221 gesunde Kontrollpersonen untersucht und in den Altersgruppen zwischen 20 und 40 Jahren in 5 % der Seren und in der Altersgruppe über 60 Jahren in 37 % der Seren ANF nachgewiesen. Auch bei kranken Kontrollpersonen hat er in höherem Alter ein häufigeres Vorkommen von ANF festgestellt.

Der Organismus des alternden Menschen ist zahlreichen, durch Krankheit oder normalen Verschleiß bedingten Gewebsveränderungen und Zelluntergängen ausgesetzt. Folglich könnte beim alten Menschen unvergleichlich häufiger als beim jungen Gelegenheit bestehen, daß Gewebs-Antigene durch eine mehr oder weniger harmlose Noxe abgeändert und freigesetzt werden. Diese körperfremd gewordenen Gewebs-Antigene könnten dann die Bildung von ANF und anderen Antikörpern anregen.

Diese Annahme wird durch Berichte über das Auftreten von Autoantikörpern als Folge von Gewebsuntergängen gestützt. So hat Weir (86) in Versuchen mit Ratten gezeigt, daß nach Leberzellernekrosen, die durch Tetrachlorkohlenstoff verursacht worden sind, Komplement-bindende Antikörper gegen homologe und autologe Rattenleber aufgetreten sind. Eine Spezies- oder Organspezifität hat sich für diese Antikörper nicht nachweisen lassen. Nach

Verbrennungen hat Pavkova (62) beim Menschen Antikörper gegen die eigene verbrannte und unverbrannte Haut gefunden. Die Antikörper sind erstmals am 3. bis 9. Tag nachweisbar gewesen, ihr Titer hat am 9. bis 35. Tag ein Maximum erreicht, um danach wieder abzufallen. Ein ähnliches Verhalten zeigen auch die Komplement-bindenden Antikörper nach bakteriellen Infektionen. Van der Geld (81) und Ehrenfeldt u. Mitarb. (18) berichten, daß nach Herzinfarkt oder nach operativen Eingriffen am Herzen häufig Antikörper vorkommen, die gegen Herzmuskelgewebe gerichtet sind.

Da man in dieser Antikörper-Bildung nach Gewebsschädigung oder Zelluntergang offenbar kein pathogenetisches Prinzip annehmen kann, stellt sich die Frage, ob die Antikörper-Bildung nicht - wenigstens teilweise - eine sinnvolle, physiologische Antwort darstellen könnte. Grabar (zit. nach 70) diskutiert so z. B. in Bezug auf Organ-Autoantikörper bei Lebererkrankungen die Bildung von Autoantikörper-Gewebsprotein-Komplexen, die eine beschleunigte Elimination geschädigter Organsubstanz bewirken könnten.

Pathogenetische Bedeutung des Komplements

Das menschliche Komplementsystem besteht aus 9 Plasmaprotein-Komponenten, die nach der Reihenfolge ihrer Reaktionsteilnahme im Komplementaktivierungsprozeß C' 1, 2, 4, 3, 5, 6, 7, 8, 9 genannt werden (28, 56, 72). Die Komplementkomponente C' 1 stellt einen 19S-Makromolekularkomplex dar, der aus 3 Untereinheiten (C' 1q, r, s) besteht und durch Calciumionen zusammengehalten wird.

Die Aktivierung des Komplements geschieht üblicherweise durch die Bildung von Antigen-Antikörper-Komplexen. Während der Reaktionsfolge im Komplementsystem, die nicht immer bis zur letzten Stufe ablaufen muß, kommt den einzelnen Komplementkomponenten

eine unterschiedliche Bedeutung zu. Für das Phänomen der Immunadhärenz ist der Ablauf des C' 3-Reaktionsschrittes erforderlich (131). C' 5, C' 6 und C' 7 wirken entweder isoliert oder in Komplexform chemotaktisch auf neutrophile Granulozyten. (19, 85). Für die Auslösung der Phagozytose sind die Komplementkomponenten C' 8 und C' 9 nicht wesentlich (131). Dagegen sind für die Lyse roter Blutkörperchen alle 9 Komplementkomponenten erforderlich. Eine ähnliche cytotoxische Wirkung übt das Gesamtkomplementsystem auf Mastzellen und gramnegative Bakterien aus.

Bei verschiedenen Krankheiten, insbesondere bei dem Lupus erythematodes und der akuten Glomerulonephritis, ist von einer Erniedrigung der Gesamtkomplementaktivität bzw. von der Senkung des Serumsiegels einzelner Komplementkomponenten berichtet worden (28, 61, 72, 76, 82). Diese Komplement-Erniedrigung kann entweder durch gesteigerten Verbrauch oder durch verringerte Synthese bedingt sein. Unter Berücksichtigung fluoreszenzmikroskopischer Befunde, die eine in-vivo-Komplementbindung an Glomerula und andere Gefäße beim Lupus erythematodes disseminatus und der akuten Glomerulonephritis gesichert haben, ergeben sich im wesentlichen drei Möglichkeiten, wie es zu Komplement-Verbrauch in vivo kommen kann (43).

1. Antikörper reagieren unter Komplementbindung mit Gewebs-Antigenen,
2. Komplementbindung an zirkulierende Antigen-Antikörper-Komplexe und
3. Komplementbindung an Gammaglobulinaggregate.

Die unter den Punkten 2 und 3 genannten Komplementimmunkomplexe könnten entweder durch Immunadhärenz ans Gewebe gebunden werden oder aus mechanischen Gründen im Gewebe zurückgehalten werden.

Lachmann u. Mitarb. (43) und andere (22) haben in den glomerulären und vaskulären Läsionen von Lupus erythematodes- und Glomerulonephritis-Patienten neben der Komplementbindung in fast paralleler Anordnung gebundenes Gamma-Globulin gefunden, so daß unter anderem ein autoimmunologisches Geschehen für die Entstehung der genannten Gewebsläsionen angenommen werden könnte. Das Komplement könnte hier eine pathogenetische Rolle spielen, wie z. B. Soothill (76) für die akute Glomerulonephritis annimmt, zumal Ross und Lepow (67) durch in vitro-Versuche mit Gewebekulturen aus menschlichen Amnionzellen gezeigt haben, daß Komplement für die cytotoxische Wirkung von Antikörpern erforderlich zu sein scheint.

Da mir Arbeiten über das Komplement-Verhalten bei der "lupoiden Hepatitis" nicht bekannt sind, habe ich in meiner Arbeit untersucht, ob Seren von Patienten mit "lupoider Hepatitis" im Vergleich zu Seren von Patienten mit chronischen Lebererkrankungen ohne ANF ein unterschiedliches Komplement-Verhalten zeigen. Speziell hat mich die Frage interessiert, ob sich bei der "lupoiden Hepatitis" eine Komplement-Erniedrigung als Zeichen eines in vivo Verbrauchs nachweisen läßt.

Die Gesamtaktivität des Komplementsystems, die durch die relativ umständliche und unexakte Methode der Messung von $C' H_{50}$ (die Komplementaktivität, die die Hämolyse von 50 % von roten Blutkörperchen in vitro bewirkt) erfaßt werden kann, entspricht weitgehend dem Gehalt an beta-1C-Globulin im Serum.

Beta-1C-Globulin stellt die 1960 durch Mueller-Eberhard u. Mitarb. (58) erstmals isolierte und chemisch-physikalisch näher charakterisierte Hydrazin-empfindliche Komponente von $C' 3$ dar. Beta-1C-Globulin ist biologisch aktiv und wandelt sich während der Inkubation von frischem Serum mit Antigen-Antikörper-Komplexen oder mit Gamma-Globulin-Aggregaten bei $37^{\circ} C$ in das

stabile Reaktionsprodukt beta-1A-Globulin um (57,76). Diese Umwandlung findet auch spontan in alterndem Serum statt, wozu bei Raumtemperatur nach Ogg u. Mitarb. (61) mindestens 24 Stunden erforderlich sind.

Beta-1A-Globulin läßt sich quantitativ durch radiale Immundiffusion bestimmen. Die Konzentration von beta-1A-Globulin kann somit als Parameter der Komplementaktivität dienen.

In meinen Untersuchungen habe ich keinen signifikanten Unterschied der Mittelwerte von beta-1A-Globulin bei Patienten mit "lupoider Hepatitis" gegenüber einem Vergleichskollektiv von Patienten mit chronischen Lebererkrankungen ohne ANF nachweisen können. Der Einwand, daß aus der kleinen Zahl des Kollektivs mit "lupoider Hepatitis" eine solche Aussage nicht abgeleitet werden kann, läßt sich durch eine statistische Schätzung entkräften. Nimmt man an, daß unter sonst gleichen Bedingungen die Zahl von Fällen mit "lupoider Hepatitis" 100 betragen würde und somit in der gleichen Größenordnung läge wie unser Vergleichskollektiv (N=98), so würde der t-Wert ebenfalls noch weit unter der statistischen Signifikanzgrenze liegen.

Ich ziehe deshalb aus meinen Ergebnissen folgende Rückschlüsse:

- a) Der beta-1A-Globulingehalt im Serum von Patienten mit chronisch-entzündlichen Lebererkrankungen liegt in etwa in dem von Störiko (77) zwischen 80 -140 mg/100ml angegebenen Normalbereich.
- b) Die Konzentration des beta-1A-Globulins bei Patienten mit "lupoider Hepatitis" ist gegenüber jener von Kranken mit anderen chronisch-entzündlichen Lebererkrankungen nicht signifikant erniedrigt.

Demnach bietet das Verhalten des Komplementsystems, gemessen an beta-1A-Globulin in gealtertem Serum, keinen Hinweis auf eine besondere immunologische Reaktionsweise von Patienten mit "lupoider Hepatitis". Wie schon erwähnt, sind einzelne Beobachtungen einer Komplement-Erniedrigung wenig aussagekräftig. So habe ich gerade im negativen Kollektiv die niedrigsten Konzentrationen an beta-1A-Globulin gefunden (s. Fall 24, 51, 124 und 141).

F. Zusammenfassung

Es sind 159 Seren von 111 Patienten mit chronisch-entzündlichen Lebererkrankungen mit Hilfe der Methode der einfachen radialen Immundiffusion auf beta-1A-Globulin (entspricht der 3. Komplementkomponente) und mit Hilfe des indirekten Fluoreszenz-Antiglobulintests auf antinukleäre Faktoren (ANF) untersucht worden.

In 13 Fällen ist aufgrund eines positiven ANF-Nachweises und einer starken Gammaglobulinvermehrung bei pathologisch-histologisch gesichertem schweren Leberschaden die Diagnose einer "lupoiden Hepatitis" gestellt worden.

Die Kasuistik von 12 Fällen "lupoider Hepatitis" ist kurz dargestellt. Es hat sich eine ausgesprochene Bevorzugung des weiblichen Geschlechts und eine höhere Erkrankungshäufigkeit in fortgeschrittenem Alter gefunden.

Bei 11 untersuchten Fällen "lupoider Hepatitis" sind sämtliche 3 Immunglobuline deutlich erhöht, insbesondere IgG und IgA.

Zwei Hypothesen über die Entstehung von Autoantikörpern und ihre Anwendbarkeit auf das Krankheitsbild der "lupoiden

Hepatitis" werden diskutiert.

Es hat sich kein statistisch signifikanter Unterschied der Mittelwerte der Konzentrationen von beta-1A-Globulin bei Patienten mit "lupoider Hepatitis" im Vergleich zu Patienten mit chronisch-entzündlichen Lebererkrankungen ohne ANF ergeben.

Demnach bietet das Verhalten des Komplementsystems, gemessen an der Konzentration des beta-1A-Globulins in gealtertem Serum, keinen Hinweis auf eine besondere immunologische Reaktionsweise von Patienten mit "lupoider Hepatitis".

G. Literatur

- (1) Alexander, W. R. W., J. M. Bremner and J. J. R. Duthie:
Incidence of the anti-nuclear factor in human sera.
Ann. rheum. Dis. 19 (1960) 338.
- (2) Asherson, G. L. :
Antibodies against nuclear and cytoplasmic cell constituents
in systemic lupus erythematosus and other diseases.
Brit. J. exp. Path. 40 (1959) 209.
- (3) Augener, W. :
Protides of the Biological Fluids 12 (1965) 363.
- (4) Bartholomew, L. G., A. B. Hagedorn, J. C. Cain and
A. H. Baggenstoss:
Hepatitis and cirrhosis in women with positive clot test for
lupus erythematosus.
New. Engl. J. Med. 259 (1958) 947.
- (5) Baugh, Ch. W., P. M. Kirol and M. v. Sachs:
Demonstration and titration of anti-nuclear antibodies in
systemic lupus erythematosus.
Canad. med. Ass. J. 83 (1960) 571.
- (6) Bearn, A. G., H. G. Kunkel and R. J. Slater:
The problem of chronic liver disease in young women.
Amer. J. Med. 21 (1956) 3.
- (7) Beck, J. S. :
Variations in the morphological patterns of "auto-immune"
nuclear fluorescence. Lancet 1961/I, 1203.
- (8) Beck, J. S. :
Partial identification of the "speckled" nuclear antigen.
Lancet 1962/II, 241.

- (9) Becker, W., W. Rapp, H.G. Schwick und K. Störko:
Methoden zur quantitativen Bestimmung von Plasmaproteinen
durch Immunpräzipitation. Z. Klin. Chem. 6 (1968) 113.
- (10) Beickert, A.:
Wesen und klinische Bedeutung des Lupus erythematodes- Zel-
lenphänomens. Verh. dtsh. Ges. inn. Med. 68 (1962) 492.
- (11) Beickert, A.:
Zum Problem der lupoiden Hepatitis. Med. Klin. 56 (1961) 217.
- (12) Bettley, F.R.:
The "L.e.-cell" phenomenon in active chronic viral hepatitis.
Lancet II (1955) 724.
- (13) Bock, H.E.:
Hepatitis und posthepatitische Lebererkrankungen.
Verh. dtsh. Ges. inn. Med. 63 (1957) 292.
- (14) Burnet, F.M.:
Auto-immune disease. I. Modern immunological concepts.
Brit. Med. J. 2 (1959) 645.
- (15) Burnet, F.M.:
Auto-immune disease. II. Pathology of the immune response.
Brit. Med. J. 2 (1959) 720.
- (16) Calabresi, P. and M. Greenberg:
Circulating antinuclear globulins in patients with chronic liver
diseases. J. clin. Invest. 39 (1960) 976.
- (17) Culling, C.F.A.:
Antigen, antibody and complement - 1967. Canad. J. Med.
Techn. 29 (1967) 103.
- (18) Ehrenfeldt, E.N., J. Gery and A.M. Davies:
Specific antibodies in heart-disease. Lancet II (1961) 1138.

- (19) Elson, C. J. and D. M. Weir:
Chemotaxis of polymorphs induced by tissue antigens and normal serum in rats: A possible clearance mechanism.
Clin. exp. Immun. 2 (1967) 581.
- (20) Faber, V. and P. Elling:
Anti-nuclear factors in hepatic cirrhosis. Acta path. microbiol. scand. 69 (1967) 11.
- (21) Fennel, R. H. JR. and A. Santamaria:
Anaphylaxis in the rat. Immunohistochemical and histochemical studies of the liver. Amer. J. Path. 41 (1962) 521.
- (22) Freedman, P. and A. S. Markowitz:
Gamma globulin and complement in the diseased kidney.
J. clin. Invest. 41 (1962) 328.
- (23) Friou, G. J.:
Arthr. and Rheum. 7 (1964) 161.
- (24) Friou, G. J.:
Current comment: Antinuclear antibodies: Diagnostic significance and methods. Arthr. and Rheum. 10 (1967) 151.
- (25) Gleichmann, E. und H. Deicher:
Differenzierung der Hyper-gamma-Globulinaemie bei entzündlichen Lebererkrankungen. Klin. Wschr. 45 (1967) 684.
- (26) Gökcen, M.:
Autoimmunity in liver disease. Serologic investigations with clinical correlation. J. Lab. clin. Med. 59 (1962) 534.
- (27) Gonzalez, E. N. and N. F. Rothfield:
Immunoglobulin class and pattern of nuclear fluorescence in systemic lupus erythematosus. New Engl. J. Med. 274 (1966) 1333.

- (28) Hanauer, L. B. and Ch. L. Christian:
Clinical studies of hemolytic complement and the IIs component.
Amer. J. Med. 42 (1967) 882.
- (29) Harders, H. und W. Dölle:
Das Syndrom der "lupoiden Hepatitis". Gastroenterologia
100 (1963) 220.
- (30) Hasker, J., I. R. Mackay and J. J. Miller III:
The incidence of "antinuclear factor" in human disease.
Austral. Ann. Med. 14 (1965) 96.
- (31) Havemann, K. und P. Arend:
Fluoreszenzmikroskopischer Nachweis antinukleärer Faktoren
bei Lupus erythematodes und Verwandten.
Klin. Wschr. 44 (1966) 19.
- (32) Heller, P., H. J. Zimmermann, S. Rosenzwaig and K. Singer:
The L. e. -cell phenomenon in chronic hepatic disease.
New Engl. J. Med. 254 (1956) 1160.
- (33) Holborow, E. J., G. L. Asherson and G. D. Johnson:
Antinuclear factor and other antibodies in blood and liver diseases.
Brit. med. J. I (1963) 656.
- (34) Holman, H. and Th. Tomasi:
"Lupoid hepatitis". Med. Clin. N. Amer. 44 (1960) 633.
- (35) Joske, R. A. and W. E. King:
The "L. e. -cell" phenomenon in active chronic viral hepatitis.
Lancet 1966/II, 477.
- (36) King, J. D.:
Lupoid hepatitis with advanced cirrhosis.
Arch. Path. 68 (1959) 669.

- (37) Kramer, A. und W. Siede:
Das Syndrom der lupoiden Hepatitis. Ein Bericht über 11 eigene Beobachtungen. Z. f. Gastroenterologie 3 (1965) 28.
- (38) Kramer, A. und W. Siede:
Zur Frage der lupoiden Hepatitis. In: Akute und chronische Lebererkrankungen. Stuttgart: G. Thieme (1966), S. 110.
- (39) Krook, H.:
Liver cirrhosis in patients with a lupus erythematosuslike syndrome. Acta med. scand. 169 (1961) 713.
- (40) Kühn, H. A.:
Gastroenterologia, Suppl. 95 (1961) 53.
- (41) Kühn, H. A. und J. Weinreich:
Immunologische Probleme bei chronischer Hepatitis und Lebercirrhose. Dtsch. med. Wschr. 89 (1964) 723.
- (42) Kunkel, H. G., E. H. Jr. Ahrens, W. J. Eisenmenger, A. M. Bongiovanni and R. J. Slater:
Extreme hypergammaglobulinemia in young women with liver disease of unknown etiology. J. clin. Invest. 50 (1951) 654.
- (43) Lachmann, P. J., H. J. Mueller-Eberhard, H. G. Kunkel and F. Paronetto:
The localization of in vivo bound complement in tissue sections. J. exp. Med. 115 (1962) 63.
- (44) Lienert, G. A.:
Testaufbau und Testanalyse. 2. durchges. u. verb. Auflage. Weinheim, Berlin: Beltz (1967) XXXII, 525 S.
- (45) Mackay, I. R. and P. G. Gajdasek:
An "autoimmune" reaction against human tissue antigens in certain acute and chronic diseases. Arch. Intern. Med. 101 (1958) 30.

- (46) Mackay, I. R. and L. Larkin:
The significance of the presence in human serum of complement-fixing antibodies to human tissue antigens.
Austral. Ann. Med. 7 (1958) 251.
- (47) Mackay, I. R., L. J. Taft and D. C. Cowling:
Lupoid hepatitis. Lancet 1956/II, 1323.
- (48) Mackay, I. R. and I. J. Wood:
Lupoid hepatitis: A comparison of 22 cases with other types of chronic liver disease. Quart. J. Med. 31 (1962) 485.
- (49) Mancini, G., A. O. Carbonara and J. F. Heremans:
Immunochemical quantitation of antigens by single radial immunodiffusion. Immunochemistry 2 (1965) 235.
- (50) Mancini, G., J. P. Vaerman, A. O. Carbonara and J. F. Heremans:
A single radial diffusion method for the immunological quantitation of proteins. Protides of the Biological Fluids 11 (1964) 370.
- (51) Mandema, E., V. E. Pollak, R. M. Kark and J. Rezaian:
Quantitative observations on antinuclear factors in systemic lupus erythematosus. J. Lab. clin. Med. 58 (1961) 337.
- (52) Martini, G. A. und W. Dölle:
Idiopathische Lebercirrhose bei Frauen in der Menopause.
Klin. Wschr. 38 (1960) 13.
- (53) Meyer zum Büschenfelde, K. H.:
Immunpathologische Sekundärphänomene bei Lebererkrankungen.
In: Akute und chronische Lebererkrankungen.
Stuttgart: G. Thieme (1966), S. 133.
- (54) Mori, W. and T. Suzuta:
Auto-immunization and liver cirrhosis. Nature 192 (1961) 41.

- (55) Morse, J.H., H.J. Mueller-Eberhard and H.G. Kunkel:
Antinuclear factor and serum complement in systemic lupus erythematosus. Bull. N.Y. Acad. Sci. 38 (1962) 641.
- (56) Mueller-Eberhard, H.J.:
Chemistry and reaction mechanisms of complement:
Advances Immunol. 8 (1968) 1-80.
- (57) Mueller-Eberhard, H.J. and U. Nilsson:
Relation of a β_1 -glycoprotein of human serum to the complement system. J. exp. Med. 111 (1960) 217.
- (58) Mueller-Eberhard, H.J., U. Nilsson and T. Aronsson:
Isolation and characterization of two β_1 -glycoproteins of human serum. J. exp. Med. 111 (1960) 201.
- (59) Mueller-Eckhardt, Ch.:
Lupus erythematosus disseminatus: Modell einer "Autoimmunkrankheit"? Dtsch. med. Wschr. 94 (1969) 1024.
- (60) Mueller-Eckhardt, Ch., K. Schmidt und W. Becker:
Untersuchungen zur Bedeutung des Fluoreszenz-Antiglobulintests und des Antiglobulin-Konsumptionstests zum Nachweis antinukleärer Serumfaktoren. Blut 17 (1968) 227.
- (61) Ogg, C.S., J.S. Cameron and R.H.R. White:
The C-3 component of complement (β_1 -globulin) in patients with heavy proteinuria. Lancet 1968/II, 78.
- (62) Pavkova, L.:
Formation and significance of autoantibodies in burned patients. Vox sang. 7 (1962) 116.
- (63) Polish, E. and L.H. Muschel:
Rheumatoid factor and complement-fixing tissue antibodies in patients with liver disease.
Amer. J. dig. Dis. 7 (1962) 677.

- (64) Read, A. E., S. Stherlock and C. V. Harrison:
Active "juvenile" cirrhosis considered as part of a systemic
disease and the effect of corticosteroid therapy.
Gut (London) 4 (1963) 378.
- (65) Reynolds, T. B., H. A. Edmondson, R. L. Peters and
A. Repeker:
Lupoid hepatitis. Ann. intern. Med. 61 (1964) 650.
- (66) Rössler, R., K. Havemann und W. Dölle:
Untersuchungen zur Frage der Immunpathogenese chronischer
Lebererkrankungen. Verh. dtsch. Ges. inn. Med. 74 (1968) 533.
- (67) Ross, A. and J. H. Lepow:
Studies on immune cellular injury. I. Cytotoxic effects of antibody
and complement. J. exp. Med. 112 (1960) 1085.
- (68) Rothfield, N. F., J. M. Phythyon, C. McEwen and P. Miescher:
The role of antinuclear reactions in the diagnosis of systemic
lupus erythematosus: A study of 53 cases.
Arthr. and Rheum. 4 (1961) 223.
- (69) Sachs, L.:
Statistische Auswertungsmethoden. Mit 59 Abb. Berlin, Heidel-
berg (usw.): Springer (1968), XXIV, 671 S.
- (70) Scheiffarth, F.:
Immunpathologische Phänomene bei Lebererkrankungen.
Verh. dtsch. Ges. inn. Med. 68 (1962) 405.
- (71) Scheiffarth, F. und H. Warnatz:
Die Pathogenese der chronischen Hepatitis als immunologisches
Problem. Klin. Wschr. 43 (1965) 473.
- (72) Schur, P. H. and K. F. Austen:
Complement in human disease. Ann. Rev. Med. 19 (1968) 1.

- (73) Seligman, M., A. Cannat and M. Hamard:
Studies of antinuclear antibodies. Ann. N.Y. Acad. Sci.
124 (1965) 816.
- (74) Siede, W. und A. Kramer:
Lupoide Hepatitis. Dtsch. med. Wschr. Nr. 24 (1964) 1174.
- (75) Siegenthaler, R.:
Lupoide Hepatitis. Schweiz. med. Wschr. 91 (1961) 1307.
- (76) Soothill, J. F.:
Altered complement C-_{3A} (β_{1C} - β_{1A}) in patients with
glomerulonephritis. Clin. exp. Immunol. 2 (1967) 83.
- (77) Störiko, K.:
Normal values for 23 different human plasma proteins determined
by single radial immunodiffusion. Blut 16 (1968) 200.
- (78) Svec, K. H.:
The use of human spleen imprints for routine testing for serum
antinuclear factors by immunofluorescence.
Amer. J. clin. Path. 47 (1967) 432.
- (79) Tan, E. M., P. H. Schur, R. J. Carr and H. G. Kunkel:
Desoxyribonucleic acid (DNA) and antibodies to DNA in the serum
of patients with systemic erythematodes.
J. clin. Invest. 45 (1966) 1732.
- (80) Thiele, H. G.:
Grundlagen und klinische Aspekte der Autoimmunität.
Med. Welt 16 (1968) 1015.
- (81) Van der Geld, H.:
Anti-heart antibodies in the postpericardiotomy and the postmyo-
cardial-infarction syndromes. Lancet 1964/II, 617.

- (82) Vaughan, J.H., E.V. Barnett and J.P. Leddy:
Autosensitivity diseases. Immunologic and pathogenetic concepts
in lupus erythematosus, rheumatoid arthritis and hemolytic
anemia. New Engl. J. Med. 275 (1966) 1426, 1486.
- (83) Vorlaender, K.O. und W.K. Lelbach:
Die Bedeutung der Auto-Immunität bei Leberkrankheiten, insbe-
sondere für die chronische Hepatitis. In: Akute und chronische
Lebererkrankungen. Stuttgart: G. Thieme (1966), S. 99.
- (84) Waldenström, J.:
Leber, Blutproteine und Nahrungseiweiß. Verh. dtsh. Ges.
Verdau- und Stoffwechselkr. Stuttgart: G. Thieme (1952), S. 113.
Tagung 15, 1950 in Bad Kissingen.
- (85) Ward, P.A., C.G. Cochrane and H.J. Mueller-Eberhard:
Further studies on the chemotactic factor of complement and
its formation in vivo. Immunology 11 (1966) 141.
- (86) Weir, D.M.:
Liver autoantibodies in the rat. Immunology 6 (1963) 581.
- (87) Weir, D.M. and E.J. Holborow:
Serum anti-nuclear factor - Laboratory studies.
Ann. rheum. Dis. 21 (1962) 40.
- (88) Weir, D.M., E.J. Holborow and G.D. Johnson:
A clinical study of serum antinuclear factor.
Brit. med. J. I (1961) 933.
- (89) Widelock, D., G. Gilbert, M. Siegel and St. Lee:
Fluorescent antibody procedure for lupus erythematosus:
Comparative use of nucleated erythrocytes and calf thymus
cells. Amer. J. Public Health 51 (1961) 829.

Herrn Priv.-Doz. Dr. med. Ch. Mueller-Eckhardt danke ich für die Überlassung des Themas, die Anregungen bei der Durchführung der Untersuchungen und für die Durchsicht der Arbeit.

Herrn Dipl.-Psych. Dr. D. Beckmann danke ich für die Beratung bei dem statistischen Teil der Arbeit.

Fräulein M. Rysse danke ich für die technische Assistenz.

Besonders herzlich danke ich meiner Verlobten Verena Heimann, die mich während der Abfassung der Arbeit immer wieder aufmuntert hat und die sich zusammen mit mir um die stilistische Form der Arbeit sehr bemüht hat.

Lebenslauf

Am 6. Mai 1941 wurde ich als Sohn des Oberst Wolfgang Kretzschmar (1944 in Kurland gefallen) und seiner Ehefrau Ursula, geb. Görg als zweites von fünf Kindern in Berlin geboren.

Die Kinderjahre und Schulzeit verbrachte ich in Berlin, Allenstein (Ostpreußen), Kloostergut Grauhof bei Goslar und in Hannover.

Frühjahr 1961 bestand ich die Reifeprüfung am Kaiser-Wilhelm-Gymnasium in Hannover.

Nach abgeleistetem Wehrdienst studierte ich in Gießen und Berlin Medizin und bestand am 24.1.1968 die ärztliche Prüfung in Gießen.

Danach arbeitete ich als Medizinalassistent an der Medizinischen Universitätsklinik, Gießen, am Albert-Jesioneck-Krankenhaus (Tuberkuloseheilstätte), Gießen, an der Universitäts-Frauenklinik, Gießen und am Evangelischen Schwesternhaus, Gießen und stellte Ende 1969 den Antrag auf meine Bestallung als Arzt.

Gießen, den 8.1.1970

Heinrich Kretzschmar

